

10/522731
PCT/JP03/09753
Re PCT/PTO 28 JAN 2005
11.09.03

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

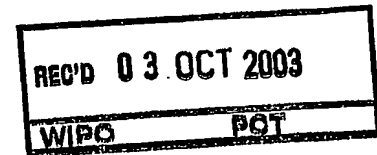
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 2 年 7 月 3 1 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 2 - 2 2 4 1 0 5
Application Number:
[ST. 10/C] : [J P 2 0 0 2 - 2 2 4 1 0 5]

出 願 人 メルシャン株式会社
Applicant(s): エーザイ株式会社

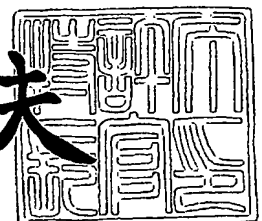


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 3 年 9 月 8 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



Best Available Copy

【書類名】 特許願

【整理番号】 102EZ004

【提出日】 平成14年 7月31日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 38/00

【發明者】

【住所又は居所】 茨城県土浦市桜ヶ丘町 3 9 - 1 3

【氏名】 小竹 良彦

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市二の宮4-5-74

【氏名】 水井 佳治

【發明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市松代1-14-10 クレスト松代B2
02号

【氏名】 新島 淳

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市松代2-25-3 アバンサール403号

【氏名】 福田 吉男

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市松代5-2-35

【氏名】 永井 光雄

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市稲荷前 9-7-4 10

【氏名】 カナダ レジナ ミキエ

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市梅園 2-12-17-203

【氏名】 岩田 正夫

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県牛久市栄町 2-7-1 栄マンション 203

【氏名】 上仲 俊光

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市吾妻 3-19-1 パークヒルつくば吾妻 3 棟 204

【氏名】 石原 比呂之

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市南区永田北 2-23-1 408

【氏名】 竹田 晋

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県藤沢市鵠沼神明 2-9-2

【氏名】 中島 崇

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県茅ヶ崎市松林 2-15-7

【氏名】 吉田 政史

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県大和市中央林間 4-24-16

【氏名】 土田 外志夫

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県藤沢市藤沢 1-3-7 501

【氏名】 鮫島 朋宏

【特許出願人】

【識別番号】 000001915

【氏名又は名称】 メルシャン株式会社

【特許出願人】

【識別番号】 000000217

【氏名又は名称】 エーザイ株式会社

【代理人】

【識別番号】 100063897

【弁理士】

【氏名又は名称】 古谷 馨

【電話番号】 03(3663)7808

【選任した代理人】

【識別番号】 100076680

【弁理士】

【氏名又は名称】 溝部 孝彦

【選任した代理人】

【識別番号】 100087642

【弁理士】

【氏名又は名称】 古谷 聡

【選任した代理人】

【識別番号】 100091845

【弁理士】

【氏名又は名称】 持田 信二

【選任した代理人】

【識別番号】 100098408

【弁理士】

【氏名又は名称】 義経 和昌

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 010685

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

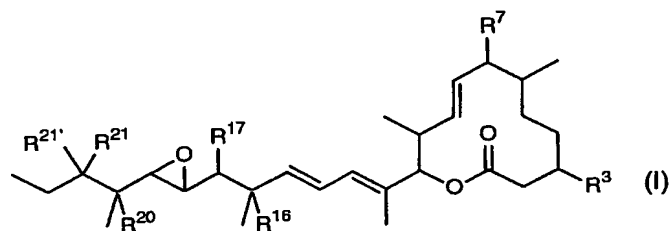
【書類名】 明細書

【発明の名称】 新規生理活性物質

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

【化1】



式 (I) 中、R³、R⁷、R¹⁶、R¹⁷、R²⁰、R²¹およびR^{21'}は同一または異なっ
て

- (1) 水素原子、
- (2) 水酸基、
- (3) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルコキシ基、
- (4) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキルオキシ基、
- (5) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキルオキシ基、
- (6) R^{CO}CO-O- (式中、R^{CO}は
 - a) 水素原子
 - b) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルキル基、
 - c) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
 - d) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、
 - e) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
 - f) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキル基、
 - g) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
 - h) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルコキシ基、
 - i) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルコキシ基、
 - j) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリールオキシ基または

k) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリールオキシ基を表す)、

(7) $R^{s1}R^{s2}R^{s3}SiO-$ (式中 R^{s1} 、 R^{s2} 、 R^{s3} は同一または異なって

- a) メチル基、
- b) エチル基、
- c) *i*-プロピル基、
- d) *t*-ブチル基または
- e) フェニル基を表す)、

(8) ハロゲン原子、

(9) $R^{N1}R^{N2}N-R^M-$ (式中、 R^M は

- a) 単結合、
- b) $-CO-O-$ 、
- c) $-SO_2-O-$ 、
- d) $-CS-O-$ もしくは
- e) $-CO-NR^{N3}-$ (式中、 R^{N3} は水素原子または置換基を有していても良

い C_{1-6} アルキル基を表す)

R^{N1} および R^{N2} は同一または異なって

- a) 水素原子、
- b) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、
- c) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルキル基、
- d) 置換基を有していても良い脂肪族 C_{2-22} アシル基、
- e) 置換基を有していても良い芳香族 C_{7-15} アシル基、
- f) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
- g) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
- h) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキル基、
- i) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキルスルホニル基、
- j) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリールスルホニル基、
- k) R^{N1} および R^{N2} が一緒になって置換基を有していても良い3ないし8員環

非芳香族複素環式基、

- l) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
m) 置換基を有していても良いC₃₋₁₄シクロアルキル基または
n) 置換基を有していても良い3ないし14員環非芳香族複素環式基を表す)

(10) R^{N4}SO₂-O- (式中、R^{N4}は

- a) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルキル基、
b) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基
c) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルコキシ基、
d) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルコキシ基、
e) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリールオキシ基、
f) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリールオキシ基、
g) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキルオキシ基または
h) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキルオキシ基を表す)、

(11) (R^{N5}O)₂PO-O- (式中、R^{N5}は

- a) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルキル基、
b) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
c) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、
d) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
e) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキル基または
f) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基を表す)

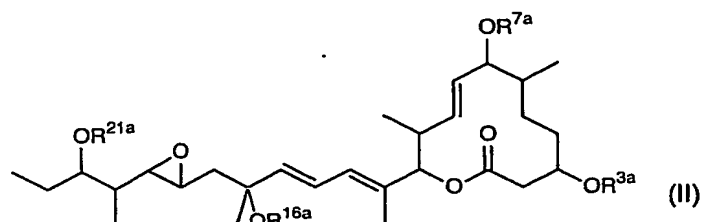
(12) (R^{N1}R^{N2}N)₂PO-O- (式中、R^{N1}およびR^{N2}は前記定義に同じ)

(13) (R^{N1}R^{N2}N)(R^{N5}O)PO-O- (式中、R^{N1}、R^{N2}およびR^{N5}は前記定義に同じ)あるいは

(14) R²¹及びR^{21'}は一緒になってケトン構造(=O)を表す。

【請求項2】 式(II)で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

【化2】



式 (II) 中、 R^{3a} および R^{16a} は同一または異なって、

- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、
- (3) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルキル基、
- (4) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキル基、
- (5) R^COCO- (式中、 R^CO は
 - a) 水素原子、
 - b) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、
 - c) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルキル基、
 - d) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
 - e) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
 - f) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキル基、
 - g) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基、
 - h) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルコキシ基、
 - i) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルコキシ基、
 - j) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリールオキシ基または
 - k) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリールオキシ基を表す)、
- (6) $R^{am1}R^{am2}N-CO-$ (式中、 R^{am1} および R^{am2} は同一または異なって
 - a) 水素原子、
 - b) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、
 - c) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルキル基、
 - d) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、

e) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
f) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキル基、
g) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
h) 置換基を有していても良いC₃₋₁₄シクロアルキル基、
i) 置換基を有していても良い3ないし14員環非芳香族複素環式基を表すか
または

j) R^{am1}およびR^{am2}が一緒になって置換基を有していても良い3ないし14員環非芳香族複素環式基を表す)を表し、

R^{7a}およびR^{21a}は同一または異なって

- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルキル基、
- (3) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
- (4) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキル基、
- (5) R^{co}CO- (式中、R^{co}は前記定義に同じ)、
- (6) R^{am1}R^{am2}N-CO- (式中、R^{am1}およびR^{am2}は前記定義に同じ)、
- (7) R^{am1}R^{am2}N-SO₂- (式中、R^{am1}およびR^{am2}は前記定義に同じ)、
- (8) R^{am1}R^{am2}N-CS- (式中、R^{am1}およびR^{am2}は前記定義に同じ)、
- (9) R^{am3}O-SO₂- (式中、R^{am3}は
 - a) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルキル基、
 - b) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
 - c) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、
 - d) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
 - e) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキル基または
 - f) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基を表す)

(10) R^{am3}SO₂- (式中、R^{am3}は前記定義に同じ)、

(11) (R^{am3}O)₂PO- (式中、R^{am3}は前記定義に同じ)、

(12) (R^{am1}R^{am2}N)₂PO- (式中、R^{am1}およびR^{am2}は前記定義に同じ

)あるいは

(13) ($R^{am1}R^{am2}N$) ($R^{am3}O$) $PO-$ (式中、 R^{am1} 、 R^{am2} および R^{am3} は前記定義に同じ) を表す。

【請求項3】 式 (II) において、 R^{3a} 、 R^{16a} および R^{21a} が同一または異なって

- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
- (3) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-10} アルキル基、
- (4) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、
- (5) 置換基を有していても良い脂肪族 C_{2-6} アシル基または
- (6) $R^{am1}R^{am2}N-CO-$ (式中、 R^{am1} および R^{am2} は同一または異なって

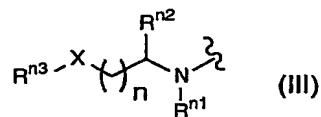
A) 水素原子若しくは

B) C_{1-6} アルキル基を表す) であり、

R^{7a} が $R^{co}CO-$ で表され、 R^{co} が

- A) 水素原子、
- B) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
- C) 置換基を有していても良い C_{6-10} アリール基、
- D) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
- E) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、
- F) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- G) 式 (III)

【化3】



(式 (III) 中、

a)

n は0ないし4の整数を表し、

X は

i) $-CHR^{n4}-$ 、

ii) $-NR^{n5}-$ 、

iii) $-O-$ 、

iv) $-S-$ 、

v) $-SO-$ または

vi) $-SO_2-$ を表し、

R^{n1} は

i) 水素原子または

ii) C_{1-6} アルキル基を表し、

R^{n2} は

i) 水素原子または

ii) C_{1-6} アルキル基を表し、

R^{n3} 及び R^{n4} は同一または異なって

i) 水素原子、

ii) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、

iii) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-10} アルキル基、

iv) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、

v) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、

vi) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、

vii) 置換基を有していても良い C_{3-8} シクロアルキル基、

viii) 置換基を有していても良い C_{4-9} シクロアルキルアルキル基、

ix) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、

x) 置換基を有していても良い5ないし14員環非芳香族複素環式基

xi) $-NR^{n6}R^{n7}$ (式中、 R^{n6} 及び R^{n7} は同一または異なって水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を表す) または

xii) R^{n3} 及び R^{n4} が一緒になって置換基を有していても良い5ないし14員環非芳香族複素環式基を表し、

R^{n5} は

i) 水素原子、

ii) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、

iii) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₁₀アルキル基、
 iv) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、
 v) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
 vi) 置換基を有していても良いC₇₋₁₀アラルキル基、
 vii) 置換基を有していても良いC₃₋₈シクロアルキル基、
 viii) 置換基を有していても良いC₄₋₉シクロアルキルアルキル基、
 ix) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
 x) 置換基を有していても良い5ないし14員環非芳香族複素環式基または
 xi) Rⁿ³及びRⁿ⁵が一緒になって置換基を有していても良い5ないし14員
 環非芳香族複素環式基を表し、

b)

n、X、Rⁿ³、Rⁿ⁴及びRⁿ⁵は前記定義の基を表し、Rⁿ¹及びRⁿ²は一緒にな
 って置換基を有していても良い5ないし14員環非芳香族複素環式基を表し

c)

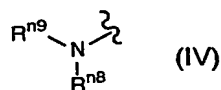
n、X、Rⁿ²、Rⁿ⁴及びRⁿ⁵は前記定義の基を表し、Rⁿ¹及びRⁿ³は一緒にな
 って置換基を有していても良い5ないし14員環非芳香族複素環式基を表しある
 いは

d)

n、X、Rⁿ¹、Rⁿ⁴及びRⁿ⁵は前記定義の基を表し、Rⁿ²及びRⁿ³は一緒にな
 って置換基を有していても良い5ないし14員環非芳香族複素環式基を表す)で
 表される基、または

H) 式 (IV)

【化4】



(式 (IV) 中、

Rⁿ⁸は及びRⁿ⁹は同一または異なって、

i) 水素原子、

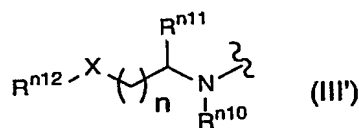
- ii) C₁₋₆アルキル基、
 - iii) 置換基を有していてもよい C₆₋₁₄アリール基、
 - iv) 置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
 - v) 置換基を有していてもよい C₇₋₁₀アラルキル基または
 - vi) 置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基を表す
-) で表される請求項 2 に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項 4】 式 (II) において、R^{7a}が R^{co}CO- で表され、R^{co}が

- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有していてもよい C₁₋₆アルキル基、
- (3) 置換基を有していてもよい C₆₋₁₀アリール基、
- (4) 置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
- (5) 置換基を有していてもよい C₇₋₁₀アラルキル基または
- (6) 置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基で表される請求項 3 に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項 5】 式 (II) において、R^{7a}が R^{co}CO- で表され、R^{co}が式 (III')

【化 5】



(式 (III') 中、

a)

n は 0 ないし 4 の整数を表し、

X は

- (1) -CH(Rⁿ¹³)-、
- (2) -N(Rⁿ¹⁴)-、
- (3) -O-

(4) -S-

(5) -SO-または

(6) -SO₂-を表し、

Rn10及びRn11は同一または異なって

(1) 水素原子または

(2) C₁₋₆アルキル基を表し、

Rn12及びRn13は同一または異なって

(1) 水素原子、

(2) 置換基を有していても良いC₁₋₆アルキル基、

(3) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₁₀アルキル基、

(4) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、

(5) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、

(6) 置換基を有していても良いC₇₋₁₀アラルキル基、

(7) 置換基を有していても良いC₃₋₈シクロアルキル基、

(8) 置換基を有していても良いC₄₋₉シクロアルキルアルキル基、

(9) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、

(10) 置換基を有していても良い5ないし14員環非芳香族複素環式基、

(11) -NRn15Rn16 (式中、Rn15及びRn16は同一または異なって水素原子、置換基を有してもよいC₁₋₆アルキル基を表す) または

(12) Rn12及びRn13が一緒になって置換基を有していても良い5ないし14員環非芳香族複素環式基を表し、

Rn14は

(1) 水素原子、

(2) 置換基を有していても良いC₁₋₆アルキル基、

(3) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₁₀アルキル基、

(4) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、

(5) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、

(6) 置換基を有していても良いC₇₋₁₀アラルキル基、

(7) 置換基を有していても良いC₃₋₈シクロアルキル基、

- (8) 置換基を有していても良いC₄₋₉シクロアルキルアルキル基
 (9) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
 (10) 置換基を有していても良い5ないし14員環非芳香族複素環式基または
 (11) Rⁿ¹²及びRⁿ¹⁴が一緒になって置換基を有していても良い5ないし14員環非芳香族複素環式基を表し、あるいは

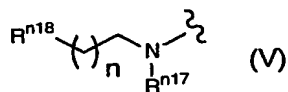
b)

n、X、Rⁿ¹¹、Rⁿ¹³及びRⁿ¹⁴は前記定義の基を表し、Rⁿ¹⁰及びRⁿ¹²が一緒になって置換基を有していても良い5ないし14員環非芳香族複素環式基を表す)で表される請求項3に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項6】 Xが-NRⁿ¹⁴-で表される請求項5に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項7】 式(II)において、R^{3a}、R^{16a}およびR^{21a}が水素原子であり、R^{7a}がR^{CO}CO-で表され、R^{CO}が式(V)

【化6】



(式(V)中

nは0ないし6の整数を表し、

Rⁿ¹⁷は

- (1) 水素原子、
- (2) メチル基または
- (3) エチル基であり、

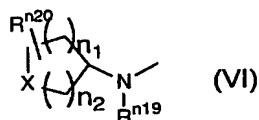
Rⁿ¹⁸は

- (1) 水素原子
- (2) メチルアミノ基、
- (3) ジメチルアミノ基、
- (4) エチルアミノ基、

- (5) ジエチルアミノ基、
- (6) エチルメチルアミノ基、
- (7) ピリジル基、
- (8) ピロリジン-1-イル基、
- (9) ピペリジン-1-イル基、
- (10) モルホリン-1-イル基または
- (11) 4-メチルピペラジン-1-イル基を表す) で表される請求項3に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項8】 式 (II) において、 R^{7a} が $R^{CO}CO-$ で表され、 R^{CO} が式 (VI)

【化7】



(式 (VI) 中、
 n_1 及び n_2 は同一あるいは異なって0ないし4の整数を表し、
 X は

- (1) $-CHR^{n21}-$ 、
- (2) $-NR^{n22}-$ 、
- (3) $-O-$ 、
- (4) $-S-$ 、
- (5) $-SO-$ または
- (6) $-SO_2-$ を表し、

R^{n19} は

- (1) 水素原子または
- (2) C_{1-6} アルキル基を表し、

R^{n20} は

- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、

- (3) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基または
(4) 置換基を有していても良いC₇₋₁₀アラルキル基を表し、

Rⁿ²¹は

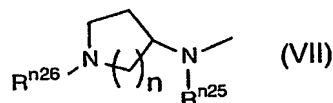
- (1) 水素原子、
(2) 置換基を有していても良いC₁₋₆アルキル基、
(3) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₁₀アルキル基、
(4) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、
(5) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
(6) 置換基を有していても良いC₇₋₁₀アラルキル基、
(7) 置換基を有していても良いC₃₋₈シクロアルキル基、
(8) 置換基を有していても良いC₄₋₉シクロアルキルアルキル基、
(9) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
(10) -NRⁿ²³Rⁿ²⁴ (式中、Rⁿ²³及びRⁿ²⁴は同一または異なって水素原子、置換基を有してもよいC₁₋₆アルキル基を表す) または
(11) 置換基を有していても良い5ないし14員環非芳香族複素環式基を表し、

Rⁿ²²は

- (1) 水素原子、
(2) 置換基を有していても良いC₁₋₆アルキル基、
(3) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₁₀アルキル基、
(4) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、
(5) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
(6) 置換基を有していても良いC₇₋₁₀アラルキル基、
(7) 置換基を有していても良いC₃₋₈シクロアルキル基、
(8) 置換基を有していても良いC₄₋₉シクロアルキルアルキル基、
(9) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基または
(10) 置換基を有していても良い5ないし14員環非芳香族複素環式基を表す
) で表される請求項3に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項 9】 式 (II) において、 R^{3a} 、 R^{16a} および R^{21a} が水素原子であり、
 R^{7a} が $R^{CO}CO-$ で表され、 R^{CO} が式 (VII)

【化 8】



(式 (VII) 中、
 n は 1 ないし 3 を表し、
 R^{n25} は

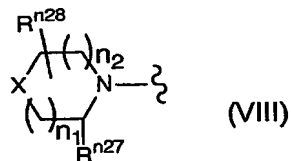
- (1) 水素原子、
- (2) メチル基または
- (3) エチル基であり、

R^{n26} は

- (1) 水素原子、
- (2) メチル基または
- (3) エチル基を表す) で表される請求項 3 に記載の化合物、もしくはその薬理
 学上許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項 10】 式 (II) において、 R^{7a} が $R^{CO}CO-$ で表され、 R^{CO} が式
 (VIII)

【化 9】



(式 (VIII) 中、
 n_1 及び n_2 は同一あるいは異なって 0 ないし 4 の整数を表し、
 X は

- (1) $-CHR^{n29}-$ 、

- (2) $-NR^{n30}-$ 、
- (3) $-O-$ 、
- (4) $-S-$ 、
- (5) $-SO-$ または
- (6) $-SO_2-$ を表し、

R^{n27} は

- (1) 水素原子または
- (2) C_{1-6} アルキル基を表し、

R^{n28} は

- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
- (3) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基または
- (4) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基を表し、

R^{n29} は

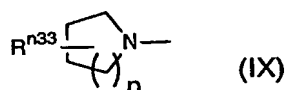
- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
- (3) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-10} アルキル基、
- (4) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルコキシ基、
- (5) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
- (6) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
- (7) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、
- (8) 置換基を有していても良い C_{3-8} シクロアルキル基、
- (9) 置換基を有していても良い C_{4-9} シクロアルキルアルキル基、
- (10) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基、
- (11) $-NR^{n31}R^{n32}$ (式中、 R^{n31} 及び R^{n32} は同一または異なって水素原子、置換基を有してもよい C_{1-6} アルキル基または $R^{n31}R^{n32}$ が一緒になって 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基を表す) または
- (12) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基を表し、

Rⁿ³⁰は

- (1) 水素原子、
 - (2) 置換基を有していても良いC₁₋₆アルキル基、
 - (3) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₁₀アルキル基、
 - (4) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、
 - (5) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
 - (6) 置換基を有していても良いC₇₋₁₀アラルキル基、
 - (7) 置換基を有していても良いC₃₋₈シクロアルキル基、
 - (8) 置換基を有していても良いC₄₋₉シクロアルキルアルキル基、
 - (9) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
 - (10) 置換基を有していても良い5ないし14員環非芳香族複素環式基を表す
-)で表される請求項3に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項11】 式(II)において、R^{3a}、R^{16a}およびR^{21a}が水素原子であり、R^{7a}がR^{CO}CO-で表され、R^{CO}が式(IX)

【化10】



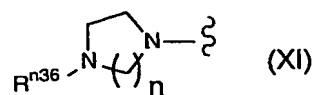
(式(IX)中、

nは1ないし3の整数を表し、

Rⁿ³³は

- (1) アミノ基、
 - (2) メチルアミノ基、
 - (3) ジメチルアミノ基、
 - (4) ピロリジン-1-イル基、
 - (5) ピペリジン-1-イル基または
 - (6) モルホリン-1-イル基を表す)
- で表される請求項3に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

【化 1 2】



(式 (XI) 中、

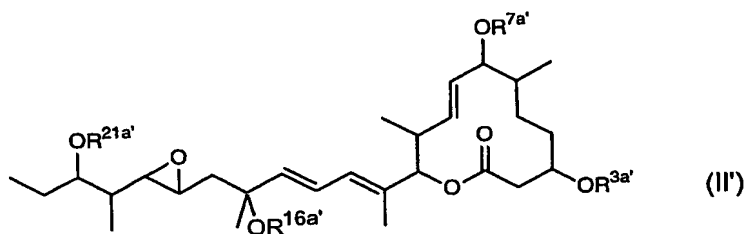
n は 1 ないし 3 の整数を表し、

R^{n36} は

- (1) 水素原子、
- (2) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (3) C_{3-8} シクロアルキル基、
- (4) C_{4-9} シクロアルキルアルキル基、
- (5) C_{7-10} アラルキル基、
- (6) フェニル基、
- (7) ピリジル基または
- (8) テトラヒドロピラニル基を表す) で表される請求項 3 に記載の化合物、もしくはその薬理学的上許容される塩またはそれらの水和物。

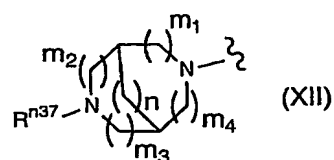
【請求項 1 4】 式 (II') で表される化合物、もしくはその薬理学的上許容される塩またはそれらの水和物。

【化 1 3】



[式 (II') において、 $R^{3a'}$ 、 $R^{16a'}$ および $R^{21a'}$ は水素原子であり、 $R^{7a'}$ は R^COCO- で表され、 R^CO が式 (XII)

【化 1 4】



(式 (XII) 中、

m_1 、 m_2 、 m_3 および m_4 はそれぞれ同一または異なって 0 または 1 を表し、

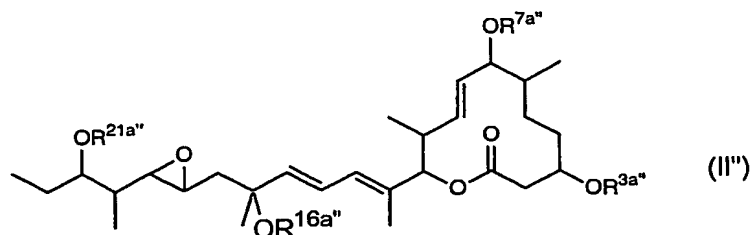
n は 1 ないし 3 の整数を表し、

R^{n37} は

- (1) 水素原子、
 - (2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
 - (3) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-10} アルキル基、
 - (4) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
 - (5) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
 - (6) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、
 - (7) 置換基を有していても良い C_{3-8} シクロアルキル基、
 - (8) 置換基を有していても良い C_{4-9} シクロアルキルアルキル基、
 - (9) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基、
 - (10) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基を表す
- ）で表される基である。]

【請求項 15】 式 (II'') で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

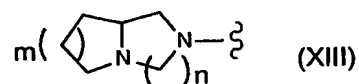
【化 1 5】



[式 (II'') において、 $R^{3a''}$ 、 $R^{16a''}$ および $R^{21a''}$ は水素原子であり、

R^{7a''}はR^{co''}CO-で表され、R^{co''}は式 (XIII)

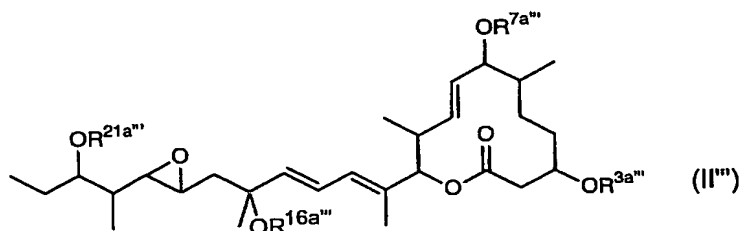
【化16】



(式 (XIII) 中、mは1ないし3の整数を表し、nは2ないし3の整数を表す)
で表される基である。]

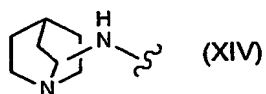
【請求項16】 式 (II''') で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

【化17】



[式 (II''') において、R^{3a'''}、R^{16a'''}およびR^{21a'''}は水素原子であり、
R^{7a'''}はR^{co'''}CO-で表され、R^{co'''}は式 (XIV)

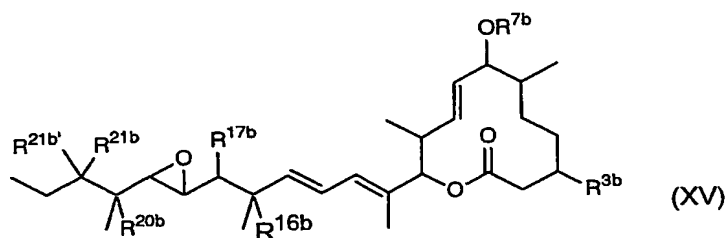
【化18】



で表される基である。]

【請求項17】 式 (XV) で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

【化19】



式 (XV) 中、 R^{3b} 、 R^{16b} 、 R^{17b} 、 R^{20b} 、 R^{21b} および $R^{21b'}$ は同一または異な
って、

- (1) 水素原子、
- (2) 水酸基、
- (3) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルコキシ基、
- (4) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-10} アルコキシ基、
- (5) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキルオキシ基、
- (6) 置換基を有していても良い脂肪族 C_{2-6} アシロキシ基、
- (7) $R^{am1}R^{am2}N-COO-$ (式中、 R^{am1} 及び R^{am2} は同一または異なって

A) 水素原子若しくは

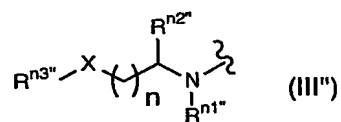
B) C_{1-6} アルキル基を表す) または

- (8) R^{21b} 及び $R^{21b'}$ は一緒になってケトン構造 ($=O$) であり、

R^{7b} が $RCO-CO-$ で表され、 RCO が

- A) 水素原子、
- B) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
- C) 置換基を有していても良い C_{6-10} アリール基、
- D) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
- E) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、
- F) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基、
- E) 式 (III'')

【化20】



(式 (III'')) 中、

a)

n は 0 ないし 4 の整数を表し、

X は

i) $-\text{CH}R^{n4''}-$ 、ii) $-\text{N}R^{n5''}-$ 、iii) $-\text{O}-$ 、iv) $-\text{S}-$ 、v) $-\text{SO}-$ またはvi) $-\text{SO}_2-$ を表し、 $R^{n1''}$ は

i) 水素原子または

ii) C_{1-6} アルキル基を表し、 $R^{n2''}$ は

i) 水素原子または

ii) C_{1-6} アルキル基を表し、 $R^{n3''}$ 及び $R^{n4''}$ は同一または異なって

i) 水素原子、

ii) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、iii) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-10} アルキル基、iv) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、

v) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、

vi) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、vii) 置換基を有していても良い C_{3-8} シクロアルキル基、viii) 置換基を有していても良い C_{4-9} シクロアルキルアルキル基、

ix) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基、
x) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基
xi) $-NR^{n6''}R^{n7''}$ (式中、 $R^{n6''}$ 及び $R^{n7''}$ は同一または異なって水素原子、置換基を有してもよい C_{1-6} アルキル基を表す) または
xii) $R^{n3''}$ 及び $R^{n4''}$ が一緒になって置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基を表し、

$R^{n5''}$ は

i) 水素原子、
ii) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
iii) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-10} アルキル基、
iv) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
v) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
vi) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、
vii) 置換基を有していても良い C_{3-8} シクロアルキル基、
viii) 置換基を有していても良い C_{4-9} シクロアルキルアルキル基、
ix) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基、
x) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基または
xi) $R^{n3''}$ 及び $R^{n5''}$ が一緒になって置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基を表し、

b)

n 、 X 、 $R^{n3''}$ 、 $R^{n4''}$ 及び $R^{n5''}$ は前記定義の基を表し、 $R^{n1''}$ 及び $R^{n2''}$ は一緒になって置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基を表し

c)

n 、 X 、 $R^{n2''}$ 、 $R^{n4''}$ 及び $R^{n5''}$ は前記定義の基を表し、 $R^{n1''}$ 及び $R^{n3''}$ は一緒になって置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基を表しあるいは

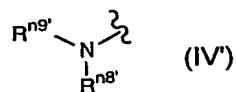
d)

n 、 X 、 $R^{n1''}$ 、 $R^{n4''}$ 及び $R^{n5''}$ は前記定義の基を表し、 $R^{n2''}$ 及び $R^{n3''}$

は一緒になって置換基を有していても良い5ないし14員環非芳香族複素環式基を表す)で表される基、または

H) 式 (IV')

【化21】



(式 (IV') 中、

$\text{R}^{n8'}$ は及び $\text{R}^{n9'}$ は同一または異なって、

i) 水素原子、

ii) C_{1-6} アルキル基、

iii) 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、

iv) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、

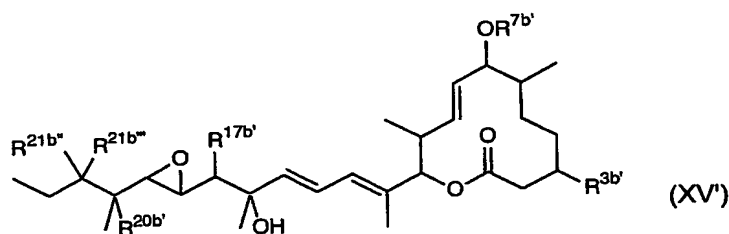
v) 置換基を有していてもよい C_{7-10} アラルキル基または

vi) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基を表す

)を表す。

【請求項18】 以下の(1)ないし(6)のいずれかーに記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

【化22】



(1) 式 (XV') において、 $\text{R}^{17b'}$ が水素原子であり、 $\text{R}^{3b'}$ 及び $\text{R}^{20b'}$ が水酸基であり、 $\text{R}^{21b'}$ 及び $\text{R}^{21b''}$ が一緒になってケトン構造 ($=\text{O}$) であり、 $\text{R}^{7b'}$ がアセチル基である化合物、

(2) 式 (XV') において、 $\text{R}^{17b'}$ 及び $\text{R}^{21b'}$ が水素原子であり、 $\text{R}^{3b'}$ 、 $\text{R}^{20b'}$ 及び $\text{R}^{21b''}$ が水酸基であり、 $\text{R}^{7b'}$ がアセチル基である化合物、

(3) 式 (XV') において、R^{17b'}、R^{20b'} 及び R^{21b''} が水素原子であり、R^{3b'} 及び R^{21b'''} が水酸基であり、R^{7b'} が水素原子である化合物、

(4) 式 (XV') において、R^{20b'} 及び R^{21b''} が水素原子であり、R^{3b'}、R^{17b'} 及び R^{21b'''} が水酸基であり、R^{7b'} がアセチル基である化合物、

(5) 式 (XV') において、R^{20b'} 及び R^{21b'''} が水素原子であり、R^{3b'}、R^{17b'} 及び R^{21b''} が水酸基であり、R^{7b'} がアセチル基である化合物、

(6) 式 (XV') において、R^{17b'} 及び R^{20b'} が水素原子であり、R^{3b'} が水酸基であり、R^{21b''} 及び R^{21b'''} が一緒になってケトン構造 (=O) であり、R^{7b'} がアセチル基である化合物。

【請求項 19】 請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の化合物、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする医薬。

【請求項 20】 請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の化合物、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする医薬組成物。

【請求項 21】 遺伝子発現制御が有効な疾患に対する予防・治療剤としての請求項 19 に記載の医薬。

【請求項 22】 VEGF 産生抑制作用が有効な疾患に対する予防・治療剤としての請求項 19 に記載の医薬。

【請求項 23】 血管新生阻害作用が有効な疾患に対する予防・治療剤としての請求項 19 に記載の医薬。

【請求項 24】 血管新生阻害剤としての請求項 19 記載の医薬。

【請求項 25】 抗腫瘍剤としての請求項 19 記載の医薬。

【請求項 26】 血管腫治療剤としての請求項 19 記載の医薬。

【請求項 27】 癌転移抑制剤としての請求項 19 記載の医薬。

【請求項 28】 網膜血管新生症治療剤または糖尿病性網膜症治療剤としての請求項 19 記載の医薬。

【請求項 29】 炎症性疾患治療剤としての請求項 19 記載の医薬。

【請求項 30】 変形性関節炎、リウマチ性関節炎、乾せん、または遅延

性過敏反応からなる炎症性疾患のための治療剤としての請求項 19 記載の医薬。

【請求項 31】 アテローム性動脈硬化症治療剤としての請求項 19 記載の医薬。

【請求項 32】 固形腫瘍治療剤としての請求項 19 記載の医薬。

【請求項 33】 固形腫瘍が肺癌、脳腫瘍細胞、乳癌、前立腺癌、卵巢癌細胞、大腸癌またはメラノーマである請求項 32 に記載の医薬。

【請求項 34】 白血病治療剤としての請求項 19 に記載の医薬。

【請求項 35】 遺伝子発現制御に基づく抗腫瘍剤としての請求項 19 記載の医薬。

【請求項 36】 VEGF 産生抑制作用に基づく抗腫瘍剤としての請求項 19 記載の医薬。

【請求項 37】 血管新生阻害作用に基づく抗腫瘍剤としての請求項 19 記載の医薬。

【請求項 38】 請求項 19 に記載の医薬の薬理学上有効量を患者に投与して遺伝子発現制御が有効な疾患を予防・治療する方法。

【請求項 39】 請求項 19 に記載の医薬の薬理学上有効量を患者に投与して VEGF 産生抑制作用が有効な疾患を予防・治療する方法。

【請求項 40】 請求項 19 に記載の医薬の薬理学上有効量を患者に投与して血管新生阻害作用が有効な疾患を予防・治療する方法。

【請求項 41】 請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の化合物、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物の、遺伝子発現制御が有効な疾患に対する予防・治療剤の製造のための使用。

【請求項 42】 請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の化合物、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物の、VEGF 産生抑制作用が有効な疾患に対する予防・治療剤の製造のための使用。

【請求項 43】 請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の化合物、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物の、血管新生抑制作用が有効な疾患に対する予防・治療剤の製造のための使用。

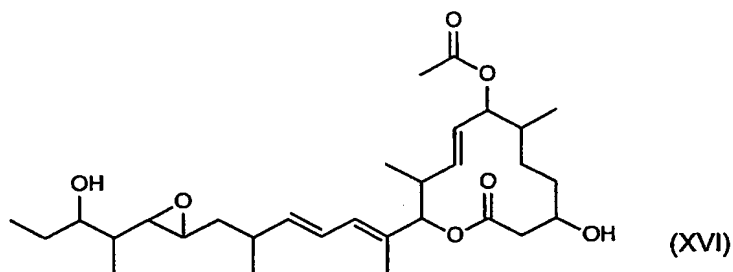
【請求項 44】 請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の化合物、もしくは

はそれらの薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物の、固形腫瘍に対する予防・治療剤の製造のための使用。

【請求項 45】 請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の化合物、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物の、白血病に対する予防・治療剤の製造のための使用。

【請求項 46】 ストレプトマイセス(*Streptomyces*)属に属し、下記式 (XVI) で表される 6-デオキシ 11107B を生産する能力を有する微生物を培養して、培養物から 6-デオキシ 11107B を採取することを特徴とする 6-デオキシ 11107B を製造する方法。

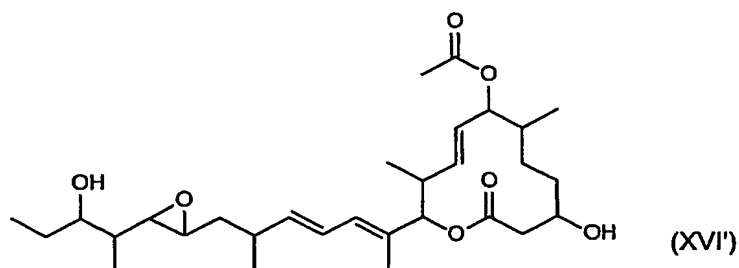
【化 23】



【請求項 47】 式 (XVI) で表される 6-デオキシ 11107B を生産する能力を有するストレプトマイセス・エスピー(*Streptomyces* sp.) A-1543 株(FERM P-18942)。

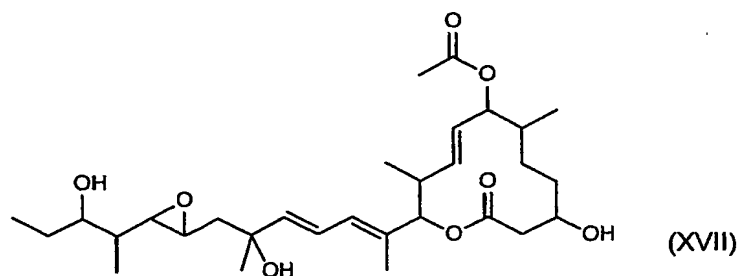
【請求項 48】 式 (XVI')

【化 24】



で表される 6-デオキシ 11107B の式 (XVII)

【化25】



で表される6-デオキシ11107Dへの生物学的変換方法による式(XVII)で表される6-デオキシ11107Dの製造方法であって、

(1) 前記生物学的変換を行いうるものであって、かつ細菌に属する微生物から選ばれる菌株の培養液またはその培養菌体の調製物の存在下で式(XVI')で表される6-デオキシ11107Bをインキュベーション処理する工程、および

(2) インキュベーション処理液から式(XVII)で表される6-デオキシ11107Dを採取する工程、
を含んでなる方法。

【請求項49】 細菌に属する微生物がA-1544株(FERM P-18943)またはA-1545株(FERM P-18944)である請求項48記載の方法。

【請求項50】 式(XVI')で表される6-デオキシ11107Bを式(XVI)で表される6-デオキシ11107Dへ変換する能力を有するA-1544株(FERM P-18943)またはA-1545株(FERM P-18944)

【発明の詳細な説明】

【発明の属する技術分野】

【0001】

本発明は12員環マクロライド系化合物およびその抗腫瘍活性に関する。さらに詳しくは、遺伝子発現を変化させることにより、例えばVEGF産生を阻害して、血管新生を阻害する癌治療剤、特に固形癌治療剤、癌転移抑制剤、糖尿病性網膜症治療剤、リウマチ性関節炎治療剤、血腫治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

従来、細胞毒性を有する化合物が抗癌剤として使われ、細胞毒性を指標とした多くのスクリーニングが行われてきた。その結果、抗癌剤の殆どは癌細胞と同時に細胞増殖が活発な組織、例えば骨髄・腸管上皮等にも障害を及ぼし、患者のQOL改善には至っていない。

また、抗癌剤による治療は、白血病にはかなり効果が期待できるようになったものの、必ずしも固形腫瘍に対して有効だとは言えず、固形腫瘍に対して有効な抗癌剤は未だ数が限られているのが現状である。

【0003】

微生物の発酵産物からも、抗癌剤として使用できる化合物が得られることを期待して、主にin vitroでの細胞毒性を指標としたスクリーニングが行われてきた。そして、数多くの細胞障害性を有する化合物が見出されたが、その多くはin vitroでの細胞障害性が認められるのみで、in vivoで抗癌作用が見出されている化合物は少なく、固形腫瘍に対して有効性が示されている化合物は更に少ない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は微生物の発酵産物より、in vivoで有効で、しかも固形腫瘍に対しても効果が期待できる化合物を見出すことにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】

癌化は、正常細胞の遺伝子に変異し、正常とは異なった遺伝子が発現することにより引き起こされると考えられている。そこで発明者らは、癌細胞の遺伝子発現を変化させることにより、癌細胞の増殖を抑制できるのではないかと考えた。例えば、癌遺伝子・癌抑制遺伝子の発現を変化させることにより、あるいはcell cycleに関与する遺伝子の発現を変化させることにより、癌細胞の増殖を変化させることが可能であろうと考えられた。

発明者らは、遺伝子発現の変化を起こす化合物、その中でも特に低酸素状態でのVEGF産生を抑制する化合物が、癌による血管新生を抑制し固形腫瘍にも有効な

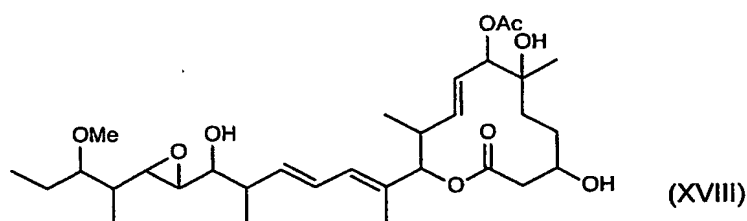
のではないかと考えた。そして微生物の発酵産物より、低酸素刺激U251細胞のVEGF産生を指標としてスクリーニングを行い、VEGF産生を抑制して血管内皮細胞の増殖を抑制し、更にin vivoで固形腫瘍の増殖を抑制する新規な生理活性物質、12員環マクロライド系化合物11107類縁体を見出した。

【0006】

本発明類似の12員環マクロライド化合物としては、式 (XVIII) で表されるFD895 (特開平4-352783) が知られている。しかしながらこの化合物のin vitroの細胞障害活性は示されているものの、P388マウス白血病細胞を用いたin vivo実験においては効果が認められなかったことが報告されている。(Seki-Asano M. et al, J. Antibiotics, 47, 1395-1401, 1994)。

【0007】

【化26】

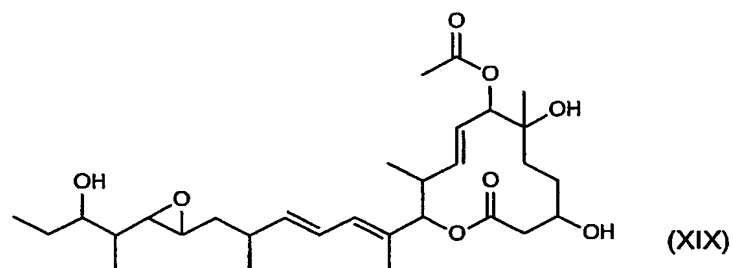


さらにFD895は水溶液中で不安定であり、水溶液中の安定性を向上させることが課題であると考えられた。

【0008】

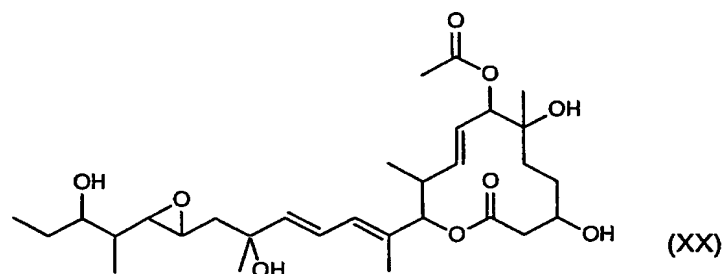
本発明者らは、式 (XIX) で表される化合物 (以下11107Bと称す) に代表される11107化合物群が、ヒト固形癌細胞を用いたin vivo実験において効果を示すことを見出した。なかでも11107Bの誘導体がin vivo実験においてさらに優れた効果を示すことを見出した。

【化 27】



また本発明者らは、11107化合物群の中で式 (XX) で表される11107 Dが水溶液中においても安定なことを見出した。

【化 28】



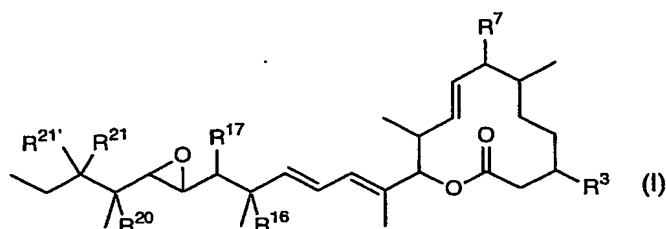
今回、本発明者らは、11107 Dの6位の水酸基が水素となった6-デオキシ11107 D及びそれを化学的に修飾した化合物（以下、これを6-デオキシ11107 D誘導体と称する）が、11107 Dの安定な性質を受け継ぐのみならず、in vivo実験において固形腫瘍の増殖を抑制することを見出した。すなわち本発明者らは、水溶液中での安定性とin vivoでの優れた活性を両立する化合物を見出し、本発明を完成するに至った。

【0009】

すなわち本発明は、

1. 式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

【化29】



式 (I) 中、R³、R⁷、R¹⁶、R¹⁷、R²⁰、R²¹およびR^{21'}は同一または異なっている

- (1) 水素原子、
- (2) 水酸基、
- (3) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルコキシ基、
- (4) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキルオキシ基、
- (5) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキルオキシ基、
- (6) R^{CO}CO-O- (式中、R^{CO}は
 - a) 水素原子
 - b) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルキル基、
 - c) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
 - d) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、
 - e) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
 - f) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキル基、
 - g) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
 - h) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルコキシ基、
 - i) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルコキシ基、
 - j) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリールオキシ基または
 - k) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリールオキシ基を表す)、
- (7) R^{S1}R^{S2}R^{S3}SiO- (式中R^{S1}、R^{S2}、R^{S3}は同一または異なっている)
 - a) メチル基、
 - b) エチル基、

- c) i-プロピル基、
- d) t-ブチル基または
- e) フェニル基を表す)、
- (8) ハロゲン原子、
- (9) $R^{N1}R^{N2}N-R^M-$ (式中、 R^M は
 - a) 単結合、
 - b) $-CO-O-$ 、
 - c) $-SO_2-O-$ 、
 - d) $-CS-O-$ もしくは
 - e) $-CO-NR^{N3}-$ (式中、 R^{N3} は水素原子または置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基を表す)
- R^{N1} および R^{N2} は同一または異なって
 - a) 水素原子、
 - b) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、
 - c) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルキル基、
 - d) 置換基を有していても良い脂肪族 C_{2-22} アシル基、
 - e) 置換基を有していても良い芳香族 C_{7-15} アシル基、
 - f) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
 - g) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
 - h) 置換基を有していても良い C_{7-22} アララルキル基、
 - i) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキルスルホニル基、
 - j) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリールスルホニル基、
 - k) R^{N1} および R^{N2} が一緒になって置換基を有していても良い 3 ないし 8 員環非芳香族複素環式基、
 - l) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアララルキル基、
 - m) 置換基を有していても良い C_{3-14} シクロアルキル基または
 - n) 置換基を有していても良い 3 ないし 14 員環非芳香族複素環式基を表す)
- (10) $R^{N4}SO_2-O-$ (式中、 R^{N4} は

- a) 置換基を有していても良い C₁₋₂₂アルキル基、
- b) 置換基を有していても良い C₆₋₁₄アリール基
- c) 置換基を有していても良い C₁₋₂₂アルコキシ基、
- d) 置換基を有していても良い不飽和 C₂₋₂₂アルコキシ基、
- e) 置換基を有していても良い C₆₋₁₄アリールオキシ基、
- f) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリールオキシ基、
- g) 置換基を有していても良い C₇₋₂₂アラルキルオキシ基または
- h) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキルオキシ基を
表す)、

(11) (R^{N5}O)₂PO-O- (式中、R^{N5}は

- a) 置換基を有していても良い C₁₋₂₂アルキル基、
- b) 置換基を有していても良い不飽和 C₂₋₂₂アルキル基、
- c) 置換基を有していても良い C₆₋₁₄アリール基、
- d) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
- e) 置換基を有していても良い C₇₋₂₂アラルキル基または
- f) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基を表す)

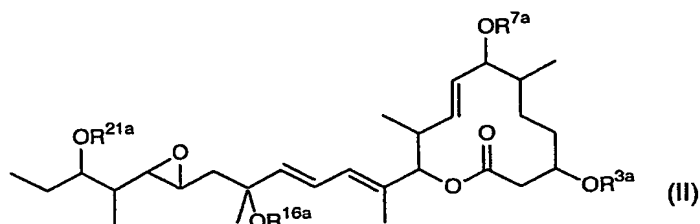
(12) (R^{N1}R^{N2}N)₂PO-O- (式中、R^{N1}および R^{N2}は前記定義に同じ
)

(13) (R^{N1}R^{N2}N)(R^{N5}O)PO-O- (式中、R^{N1}、R^{N2}および R^{N5}は
前記定義に同じ) あるいは

(14) R²¹及び R^{21'} は一緒になってケトン構造 (=O) を表す。

2. 式 (II) で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

【化 30】



式 (II) 中、R^{3a}およびR^{16a}は同一または異なって、

- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルキル基、
- (3) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
- (4) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキル基、
- (5) R^{co}CO- (式中、R^{co}は
 - a) 水素原子、
 - b) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルキル基、
 - c) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
 - d) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、
 - e) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
 - f) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキル基、
 - g) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
 - h) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルコキシ基、
 - i) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルコキシ基、
 - j) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリールオキシ基または
 - k) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリールオキシ基を表す)、

(6) R^{am1}R^{am2}N-CO- (式中、R^{am1}およびR^{am2}は同一または異なって

- a) 水素原子、
- b) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルキル基、
- c) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
- d) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、

- e) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
- f) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキル基、
- g) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- h) 置換基を有していても良いC₃₋₁₄シクロアルキル基、
- i) 置換基を有していても良い3ないし14員環非芳香族複素環式基を表すかまたは

j) R^{am1}およびR^{am2}が一緒になって置換基を有していても良い3ないし14員環非芳香族複素環式基を表す)を表し、
R^{7a}およびR^{21a}は同一または異なって

- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルキル基、
- (3) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
- (4) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキル基、
- (5) R^{co}CO- (式中、R^{co}は前記定義に同じ)、
- (6) R^{am1}R^{am2}N-CO- (式中、R^{am1}およびR^{am2}は前記定義に同じ)、
- (7) R^{am1}R^{am2}N-SO₂- (式中、R^{am1}およびR^{am2}は前記定義に同じ)、
- (8) R^{am1}R^{am2}N-CS- (式中、R^{am1}およびR^{am2}は前記定義に同じ)、
- (9) R^{am3}O-SO₂- (式中、R^{am3}は
 - a) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルキル基、
 - b) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
 - c) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、
 - d) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
 - e) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキル基または
 - f) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基を表す)

- (10) R^{am3}SO₂- (式中、R^{am3}は前記定義に同じ)、
 - (11) (R^{am3}O)₂PO- (式中、R^{am3}は前記定義に同じ)、
 - (12) (R^{am1}R^{am2}N)₂PO- (式中、R^{am1}およびR^{am2}は前記定義に同じ)
-)あるいは

(13) ($R^{am1}R^{am2}N$) ($R^{am3}O$) $PO-$ (式中、 R^{am1} 、 R^{am2} および R^{am3} は前記定義に同じ) を表す。

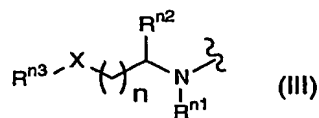
3. 式 (II) において、 R^{3a} 、 R^{16a} および R^{21a} が同一または異なって

- (1) 水素原子、
 - (2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
 - (3) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-10} アルキル基、
 - (4) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、
 - (5) 置換基を有していても良い脂肪族 C_{2-6} アシル基または
 - (6) $R^{am1}R^{am2}N-CO-$ (式中、 R^{am1} および R^{am2} は同一または異なって
- A) 水素原子若しくは
 - B) C_{1-6} アルキル基を表す) であり、

R^{7a} が $RCO-CO-$ で表され、 RCO が

- A) 水素原子、
- B) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
- C) 置換基を有していても良い C_{6-10} アリール基、
- D) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
- E) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、
- F) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- G) 式 (III)

【化31】



(式 (III) 中、

a)

n は0ないし4の整数を表し、

X は

- i) $-CHR^{n4}-$ 、
- ii) $-NR^{n5}-$ 、

iii) -O-

iv) -S-

v) -SO- または

vi) -SO₂- を表し、

Rⁿ¹は

i) 水素原子 または

ii) C₁₋₆ アルキル基を表し、

Rⁿ²は

i) 水素原子 または

ii) C₁₋₆ アルキル基を表し、

Rⁿ³ 及び Rⁿ⁴ は同一または異なって

i) 水素原子、

ii) 置換基を有していても良い C₁₋₆ アルキル基、

iii) 置換基を有していても良い不飽和 C₂₋₁₀ アルキル基、

iv) 置換基を有していても良い C₆₋₁₄ アリール基、

v) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、

vi) 置換基を有していても良い C₇₋₁₀ アラルキル基、

vii) 置換基を有していても良い C₃₋₈ シクロアルキル基、

viii) 置換基を有していても良い C₄₋₉ シクロアルキルアルキル基、

ix) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基、

x) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基

xi) -NRⁿ⁶Rⁿ⁷ (式中、Rⁿ⁶ 及び Rⁿ⁷ は同一または異なって水素原子、置換基を有してもよい C₁₋₆ アルキル基を表す) または

xii) Rⁿ³ 及び Rⁿ⁴ が一緒になって置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基を表し、

Rⁿ⁵は

i) 水素原子、

ii) 置換基を有していても良い C₁₋₆ アルキル基、

iii) 置換基を有していても良い不飽和 C₂₋₁₀ アルキル基、

iv) 置換基を有していても良い C₆₋₁₄アリール基、
 v) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
 vi) 置換基を有していても良い C₇₋₁₀アラルキル基、
 vii) 置換基を有していても良い C₃₋₈シクロアルキル基、
 viii) 置換基を有していても良い C₄₋₉シクロアルキルアルキル基、
 ix) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基、
 x) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基または
 xi) Rⁿ³及び Rⁿ⁵が一緒になって置換基を有していても良い 5 ないし 14 員
 環非芳香族複素環式基を表し、

b)

n、X、Rⁿ³、Rⁿ⁴及び Rⁿ⁵は前記定義の基を表し、Rⁿ¹及び Rⁿ²は一緒にな
 って置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基を表し

c)

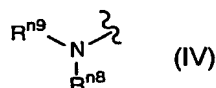
n、X、Rⁿ²、Rⁿ⁴及び Rⁿ⁵は前記定義の基を表し、Rⁿ¹及び Rⁿ³は一緒にな
 って置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基を表しある
 いは

d)

n、X、Rⁿ¹、Rⁿ⁴及び Rⁿ⁵は前記定義の基を表し、Rⁿ²及び Rⁿ³は一緒にな
 って置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基を表す) で
 表される基、または

H) 式 (IV)

【化 3 2】



(式 (IV) 中、

Rⁿ⁸は及び Rⁿ⁹は同一または異なって、

i) 水素原子、

ii) C₁₋₆アルキル基、

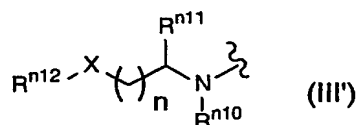
iii)置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、
 iv)置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
 v)置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル基または
 vi)置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基を表す
)で表される2に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

4. 式(II)において、R^{7a}がR^{co}CO-で表され、R^{co}が

- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、
- (3) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール基、
- (4) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
- (5) 置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル基または
- (6) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基で表される3に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

5. 式(II)において、R^{7a}がR^{co}CO-で表され、R^{co}が式(III')

【化33】



(式(III')中、

a)

nは0ないし4の整数を表し、

Xは

- (1) -CHRⁿ¹³-,
- (2) -NRⁿ¹⁴-,
- (3) -O-,
- (4) -S-,
- (5) -SO-または

(6) $-SO_2-$ を表し、
Rn10及びRn11は同一または異なって

(1) 水素原子または
(2) C_{1-6} アルキル基を表し、
Rn12及びRn13は同一または異なって

(1) 水素原子、
(2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
(3) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-10} アルキル基、
(4) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
(5) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
(6) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、
(7) 置換基を有していても良い C_{3-8} シクロアルキル基、
(8) 置換基を有していても良い C_{4-9} シクロアルキルアルキル基、
(9) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
(10) 置換基を有していても良い5ないし14員環非芳香族複素環式基、
(11) $-NRn15Rn16$ (式中、Rn15及びRn16は同一または異なって水素原子、置換基を有してもよい C_{1-6} アルキル基を表す) または
(12) Rn12及びRn13が一緒になって置換基を有していても良い5ないし14員環非芳香族複素環式基を表し、

Rn14は

(1) 水素原子、
(2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
(3) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-10} アルキル基、
(4) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
(5) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
(6) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、
(7) 置換基を有していても良い C_{3-8} シクロアルキル基、
(8) 置換基を有していても良い C_{4-9} シクロアルキルアルキル基
(9) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、

(10) 置換基を有していても良い5ないし14員環非芳香族複素環式基または
(11) Rⁿ¹²及びRⁿ¹⁴が一緒になって置換基を有していても良い5ないし14
員環非芳香族複素環式基を表し、あるいは

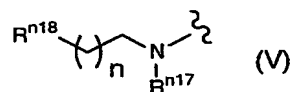
b)

n、X、Rn11、Rn13及びRn14は前記定義の基を表し、Rn10及びRn12が一緒になって置換基を有していても良い5ないし14員環非芳香族複素環式基を表す)で表される3に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

6. Xが-NRⁿ14-で表される5に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

7. 式 (II) において、R^{3a}、R^{16a}およびR^{21a}が水素原子であり、R^{7a}がR^{CO}CO-で表され、R^{CO}が式 (V)

【化3 4】



(式 (V) 中

n は 0 ないし 6 の整数を表し、

 R_{n17} は

- (1) 水素原子、
- (2) メチル基または
- (3) エチル基であり、

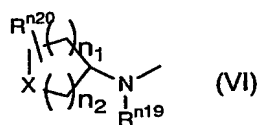
R n18は

- (1) 水素原子
- (2) メチルアミノ基、
- (3) ジメチルアミノ基、
- (4) エチルアミノ基、
- (5) ジエチルアミノ基、
- (6) エチルメチルアミノ基、

- (7) ピリジル基、
 (8) ピロリジン-1-イル基、
 (9) ピペリジン-1-イル基、
 (10) モルホリン-1-イル基または
 (11) 4-メチルピペラジン-1-イル基を表す) で表される 3 に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

8. 式 (II) において、 R^{7a} が $RCOCO-$ で表され、 RCO が式 (VI)

【化 35】



(式 (VI) 中、

n_1 及び n_2 は同一あるいは異なって 0 ないし 4 の整数を表し、

X は

- (1) $-CHR^{n21}-$ 、
 (2) $-NR^{n22}-$ 、
 (3) $-O-$ 、
 (4) $-S-$ 、
 (5) $-SO-$ または
 (6) $-SO_2-$ を表し、

R^{n19} は

- (1) 水素原子または
 (2) C_{1-6} アルキル基を表し、

R^{n20} は

- (1) 水素原子、
 (2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
 (3) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基または
 (4) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基を表し、

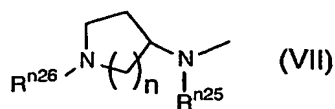
R^{n21} は

- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有していても良いC₁₋₆アルキル基、
- (3) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₁₀アルキル基、
- (4) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、
- (5) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
- (6) 置換基を有していても良いC₇₋₁₀アラルキル基、
- (7) 置換基を有していても良いC₃₋₈シクロアルキル基、
- (8) 置換基を有していても良いC₄₋₉シクロアルキルアルキル基、
- (9) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- (10) -NRⁿ²³Rⁿ²⁴ (式中、Rⁿ²³及びRⁿ²⁴は同一または異なって水素原子、置換基を有してもよいC₁₋₆アルキル基を表す) または
- (11) 置換基を有していても良い5ないし14員環非芳香族複素環式基を表し、Rⁿ²²は

- (1) 水素原子、
 - (2) 置換基を有していても良いC₁₋₆アルキル基、
 - (3) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₁₀アルキル基、
 - (4) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、
 - (5) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
 - (6) 置換基を有していても良いC₇₋₁₀アラルキル基、
 - (7) 置換基を有していても良いC₃₋₈シクロアルキル基、
 - (8) 置換基を有していても良いC₄₋₉シクロアルキルアルキル基、
 - (9) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基または
 - (10) 置換基を有していても良い5ないし14員環非芳香族複素環式基を表す
-)で表される3に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

9. 式(II)において、R^{3a}、R^{16a}およびR^{21a}が水素原子であり、R^{7a}がR^{co}CO-で表され、R^{co}が式(VII)

【化 3 6】



(式 (VII) 中、

n は 1 ないし 3 を表し、

R^{n25} は

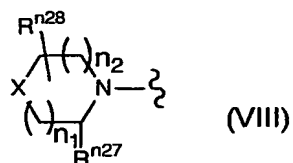
- (1) 水素原子、
- (2) メチル基または
- (3) エチル基であり、

R^{n26} は

- (1) 水素原子、
- (2) メチル基または
- (3) エチル基を表す) で表される 3 に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

10. 式 (II) において、 R^{7a} が $R^{CO}CO-$ で表され、 R^{CO} が式 (VIII)

【化 3 7】



(式 (VIII) 中、

n_1 及び n_2 は同一あるいは異なって 0 ないし 4 の整数を表し、

X は

- (1) $-CHR^{n29}-$ 、
- (2) $-NR^{n30}-$ 、
- (3) $-O-$ 、
- (4) $-S-$ 、
- (5) $-SO-$ または

(6) $-SO_2-$ を表し、

Rⁿ²⁷は

(1) 水素原子または

(2) C₁₋₆アルキル基を表し、

Rⁿ²⁸は

(1) 水素原子、

(2) 置換基を有していても良いC₁₋₆アルキル基、

(3) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基または

(4) 置換基を有していても良いC₇₋₁₀アラルキル基を表し、

Rⁿ²⁹は

(1) 水素原子、

(2) 置換基を有していても良いC₁₋₆アルキル基、

(3) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₁₀アルキル基、

(4) 置換基を有していても良いC₁₋₆アルコキシ基、

(5) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、

(6) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、

(7) 置換基を有していても良いC₇₋₁₀アラルキル基、

(8) 置換基を有していても良いC₃₋₈シクロアルキル基、

(9) 置換基を有していても良いC₄₋₉シクロアルキルアルキル基、

(10) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、

(11) $-NR^{n31}R^{n32}$ (式中、Rⁿ³¹及びRⁿ³²は同一または異なって水素原子、置換基を有してもよいC₁₋₆アルキル基またはRⁿ³¹Rⁿ³²が一緒になって5ないし14員環非芳香族複素環式基を表す) または

(12) 置換基を有していても良い5ないし14員環非芳香族複素環式基を表し、

Rⁿ³⁰は

(1) 水素原子、

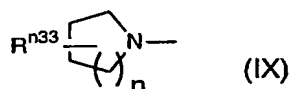
(2) 置換基を有していても良いC₁₋₆アルキル基、

(3) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₁₀アルキル基、

- (4) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、
 - (5) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
 - (6) 置換基を有していても良いC₇₋₁₀アラルキル基、
 - (7) 置換基を有していても良いC₃₋₈シクロアルキル基、
 - (8) 置換基を有していても良いC₄₋₉シクロアルキルアルキル基、
 - (9) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
 - (10) 置換基を有していても良い5ないし14員環非芳香族複素環式基を表す
-) で表される3に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

11. 式(II)において、R^{3a}、R^{16a}およびR^{21a}が水素原子であり、R^{7a}がR^{CO}CO-で表され、R^{CO}が式(IX)

【化38】



(式(IX)中、

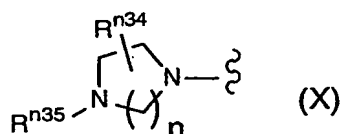
nは1ないし3の整数を表し、

Rⁿ³³は

- (1) アミノ基、
 - (2) メチルアミノ基、
 - (3) ジメチルアミノ基、
 - (4) ピロリジン-1-イル基、
 - (5) ピペリジン-1-イル基または
 - (6) モルホリン-1-イル基を表す)
- で表される3に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

12. 式(II)において、R^{3a}、R^{16a}およびR^{21a}が水素原子であり、R^{7a}がR^{CO}CO-で表され、R^{CO}が式(X)

【化 39】



(式 (X) 中、

n は 1 ないし 3 の整数を表し、

R^{n34} は

- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
- (3) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基または
- (4) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基を表し、

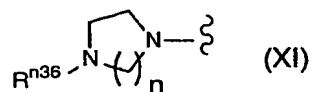
R^{n35} は

- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
- (3) 置換基を有していても良い C_{3-8} シクロアルキル基、
- (4) 置換基を有していても良い 3 ないし 8 員環非芳香族複素環式基、
- (5) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
- (6) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
- (7) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、
- (8) 置換基を有していても良い 5 員環ないし 14 員環ヘテロアラルキル基または

(9) 置換基を有していても良い C_{4-9} シクロアルキルアルキル基を表す) で表される 3 に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

13. 式 (II) において、 R^{3a} 、 R^{16a} および R^{21a} が水素原子であり、 R^{7a} が $R^{CO}CO-$ で表され、 R^{CO} が式 (XI)

【化 4 0】



(式 (XI) 中、

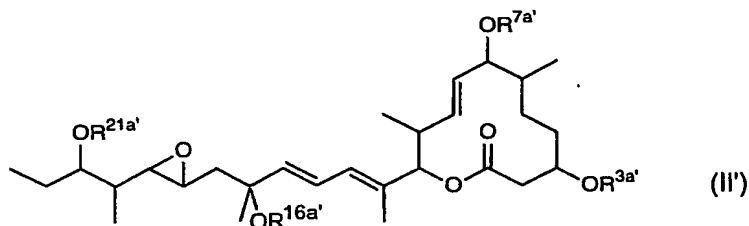
n は 1 ないし 3 の整数を表し、

R^{n36} は

- (1) 水素原子、
- (2) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (3) C_{3-8} シクロアルキル基、
- (4) C_{4-9} シクロアルキルアルキル基、
- (5) C_{7-10} アラルキル基、
- (6) フェニル基、
- (7) ピリジル基または
- (8) テトラヒドロピラニル基を表す) で表される 3 に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

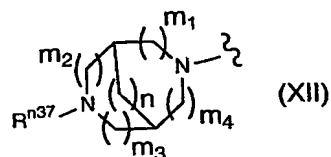
14. 式 (II') で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

【化 4 1】



[式 (II') において、 $R^{3a'}$ 、 $R^{16a'}$ および $R^{21a'}$ は水素原子であり、 $R^{7a'}$ は $R^{\text{CO}}\text{CO}-$ で表され、 R^{CO} が式 (XII)

【化 4 2】



(式 (XII) 中、

m_1 、 m_2 、 m_3 および m_4 はそれぞれ同一または異なって0または1を表し、

n は1ないし3の整数を表し、

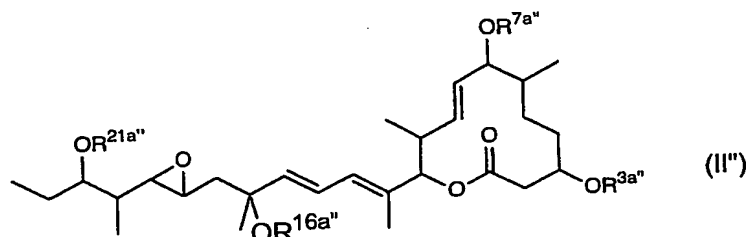
R^{n37} は

- (1) 水素原子、
 - (2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
 - (3) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-10} アルキル基、
 - (4) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
 - (5) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
 - (6) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、
 - (7) 置換基を有していても良い C_{3-8} シクロアルキル基、
 - (8) 置換基を有していても良い C_{4-9} シクロアルキルアルキル基、
 - (9) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
 - (10) 置換基を有していても良い5ないし14員環非芳香族複素環式基を表す
- 〕で表される基である。]

15. 式 (II'') で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

【0010】

【化 4 3】

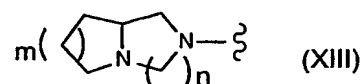


【0011】

[式 (II'') において、R^{3a''}、R^{16a''} および R^{21a''} は水素原子であり、R^{7a''} は R^{co''}CO- で表され、R^{co''} は式 (XIII)

【0012】

【化44】



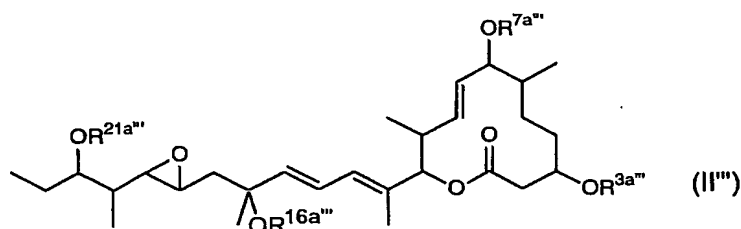
【0013】

(式 (XIII) 中、m は 1 ないし 3 の整数を表し、n は 2 ないし 3 の整数を表す) で表される基である。]

16. 式 (II''') で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

【0014】

【化45】

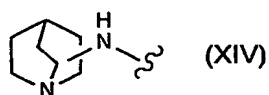


【0015】

[式 (II''') において、R^{3a'''}、R^{16a'''} および R^{21a'''} は水素原子であり、R^{7a'''} は R^{co'''}CO- で表され、R^{co'''} は式 (XIV)

【0016】

【化46】



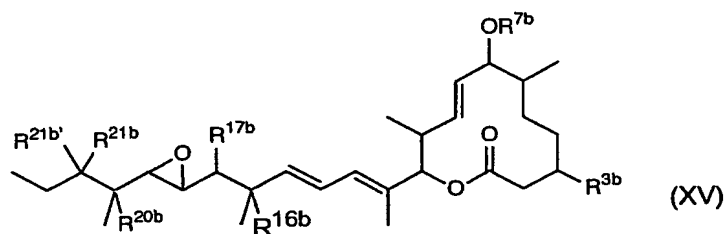
【0017】

で表される基である。]

17. 式 (XV) で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

【0018】

【化47】



【0019】

式 (XV) 中、 R^{3b} 、 R^{16b} 、 R^{17b} 、 R^{20b} 、 R^{21b} および $R^{21b'}$ は同一または異な
って、

- (1) 水素原子、
- (2) 水酸基、
- (3) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルコキシ基、
- (4) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-10} アルコキシ基、
- (5) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキルオキシ基、
- (6) 置換基を有していても良い脂肪族 C_{2-6} アシロキシ基、
- (7) $R^{am1}R^{am2}N-COO-$ (式中、 R^{am1} 及び R^{am2} は同一または異な
って、

A) 水素原子若しくは

B) C_{1-6} アルキル基を表す) または

- (8) R^{21b} 及び $R^{21b'}$ は一緒になってケトン構造 ($=O$) であり、

R^{7b} が $R^{co}CO-$ で表され、 R^{co} が

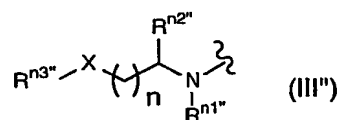
- A) 水素原子、
- B) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
- C) 置換基を有していても良い C_{6-10} アリール基、
- D) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
- E) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、

F) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、

E) 式 (III'')

【0020】

【化48】



【0021】

(式 (III'')) 中、

a)

n は 0 ないし 4 の整数を表し、

X は

i) $-\text{CHR}^{n4''}-$ 、

ii) $-\text{NR}^{n5''}-$ 、

iii) $-\text{O}-$ 、

iv) $-\text{S}-$ 、

v) $-\text{SO}-$ または

vi) $-\text{SO}_2-$ を表し、

$\text{R}^{n1''}$ は

i) 水素原子または

ii) C_{1-6} アルキル基を表し、

$\text{R}^{n2''}$ は

i) 水素原子または

ii) C_{1-6} アルキル基を表し、

$\text{R}^{n3''}$ 及び $\text{R}^{n4''}$ は同一または異なって

i) 水素原子、

ii) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、

iii) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-10} アルキル基、

iv) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、

- v) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
- vi) 置換基を有していても良い C₇₋₁₀ アラルキル基、
- vii) 置換基を有していても良い C₃₋₈ シクロアルキル基、
- viii) 置換基を有していても良い C₄₋₉ シクロアルキルアルキル基、
- ix) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基、
- x) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基
- xi) $-NR^{n6''}R^{n7''}$ (式中、 $R^{n6''}$ 及び $R^{n7''}$ は同一または異なって水素原子、置換基を有してもよい C₁₋₆ アルキル基を表す) または
- xii) $R^{n3''}$ 及び $R^{n4''}$ が一緒になって置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基を表し、

$R^{n5''}$ は

- i) 水素原子、
 - ii) 置換基を有していても良い C₁₋₆ アルキル基、
 - iii) 置換基を有していても良い不飽和 C₂₋₁₀ アルキル基、
 - iv) 置換基を有していても良い C₆₋₁₄ アリール基、
 - v) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
 - vi) 置換基を有していても良い C₇₋₁₀ アラルキル基、
 - vii) 置換基を有していても良い C₃₋₈ シクロアルキル基、
 - viii) 置換基を有していても良い C₄₋₉ シクロアルキルアルキル基、
 - ix) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基、
 - x) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基または
 - xi) $R^{n3''}$ 及び $R^{n5''}$ が一緒になって置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基を表し、
- b)

n 、 X 、 $R^{n3''}$ 、 $R^{n4''}$ 及び $R^{n5''}$ は前記定義の基を表し、 $R^{n1''}$ 及び $R^{n2''}$ は一緒になって置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基を表し

c)

n 、 X 、 $R^{n2''}$ 、 $R^{n4''}$ 及び $R^{n5''}$ は前記定義の基を表し、 $R^{n1''}$ 及び $R^{n3''}$

は一緒になって置換基を有していても良い5ないし14員環非芳香族複素環式基を表しあるいは

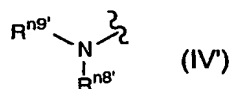
d)

n 、 X 、 $R^{n1''}$ 、 $R^{n4''}$ 及び $R^{n5''}$ は前記定義の基を表し、 $R^{n2''}$ 及び $R^{n3''}$ は一緒になって置換基を有していても良い5ないし14員環非芳香族複素環式基を表す)で表される基、または

H) 式 (IV')

【0022】

【化49】



【0023】

(式 (IV') 中、

$R^{n8'}$ は及び $R^{n9'}$ は同一または異なって、

i) 水素原子、

ii) C_{1-6} アルキル基、

iii) 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、

iv) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、

v) 置換基を有していてもよい C_{7-10} アラルキル基または

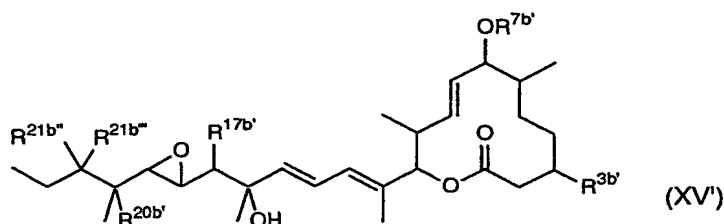
vi) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基を表す

)を表す。

18. 以下の(1)ないし(6)のいずれかに記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

【0024】

【化 50】



【0025】

(1) 式 (XV') において、R^{17b'} が水素原子であり、R^{3b'} 及び R^{20b'} が水酸基であり、R^{21b''} 及び R^{21b'''} が一緒になってケトン構造 (=O) であり、R^{7b'} がアセチル基である化合物、

(2) 式 (XV') において、R^{17b'} 及び R^{21b''} が水素原子であり、R^{3b'}、R^{20b'} 及び R^{21b'''} が水酸基であり、R^{7b'} がアセチル基である化合物、

(3) 式 (XV') において、R^{17b'}、R^{20b'} 及び R^{21b''} が水素原子であり、R^{3b'} 及び R^{21b'''} が水酸基であり、R^{7b'} が水素原子である化合物、

(4) 式 (XV') において、R^{20b'} 及び R^{21b''} が水素原子であり、R^{3b'}、R^{17b'} 及び R^{21b'''} が水酸基であり、R^{7b'} がアセチル基である化合物、

(5) 式 (XV') において、R^{20b'} 及び R^{21b'''} が水素原子であり、R^{3b'}、R^{17b'} 及び R^{21b''} が水酸基であり、R^{7b'} がアセチル基である化合物、

(6) 式 (XV') において、R^{17b'} 及び R^{20b'} が水素原子であり、R^{3b'} が水酸基であり、R^{21b''} 及び R^{21b'''} が一緒になってケトン構造 (=O) であり、R^{7b'} がアセチル基である化合物。

19. 1 から 18 のいずれか一項に記載の化合物、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする医薬。

20. 1 から 18 のいずれか一項に記載の化合物、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする医薬組成物。

21. 遺伝子発現制御が有効な疾患に対する予防・治療剤としての 19 に記載の医薬。

22. VEGF 産生抑制作用が有効な疾患に対する予防・治療剤としての 19 に記載の医薬。

23. 血管新生阻害作用が有効な疾患に対する予防・治療剤としての19に記載の医薬。

24. 血管新生阻害剤としての19記載の医薬。

25. 抗腫瘍剤としての19記載の医薬。

26. 血管腫治療剤としての19記載の医薬。

27. 癌転移抑制剤としての19記載の医薬。

28. 網膜血管新生症治療剤または糖尿病性網膜症治療剤としての19記載の医薬。

29. 炎症性疾患治療剤としての19記載の医薬。

30. 変形性関節炎、リウマチ性関節炎、乾せん、または遅延性過敏反応からなる炎症性疾患のための治療剤としての19記載の医薬。

31. アテローム性動脈硬化症治療剤としての19記載の医薬。

32. 固形腫瘍治療剤としての19記載の医薬。

33. 固形腫瘍が肺癌、脳腫瘍細胞、乳癌、前立腺癌、卵巣癌細胞、大腸癌またはメラノーマである32に記載の医薬。

34. 白血病治療剤としての19に記載の医薬。

35. 遺伝子発現制御に基づく抗腫瘍剤としての19記載の医薬。

36. VEGF産生抑制作用に基づく抗腫瘍剤としての19記載の医薬。

37. 血管新生阻害作用に基づく抗腫瘍剤としての19記載の医薬。

38. 19に記載の医薬の薬理学上有効量を患者に投与して遺伝子発現制御が有効な疾患を予防・治療する方法。

39. 19に記載の医薬の薬理学上有効量を患者に投与してVEGF産生抑制作用が有効な疾患を予防・治療する方法。

40. 19に記載の医薬の薬理学上有効量を患者に投与して血管新生阻害作用が有効な疾患を予防・治療する方法。

41. 1から18のいずれか一項に記載の化合物、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物の、遺伝子発現制御が有効な疾患に対する予防・治療剤の製造のための使用。

42. 1から18のいずれか一項に記載の化合物、もしくはそれらの薬理学的

に許容される塩またはそれらの水和物の、VEGF産生抑制作用が有効な疾患に対する予防・治療剤の製造のための使用。

43. 1から18のいずれか一項に記載の化合物、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物の、血管新生抑制作用が有効な疾患に対する予防・治療剤の製造のための使用。

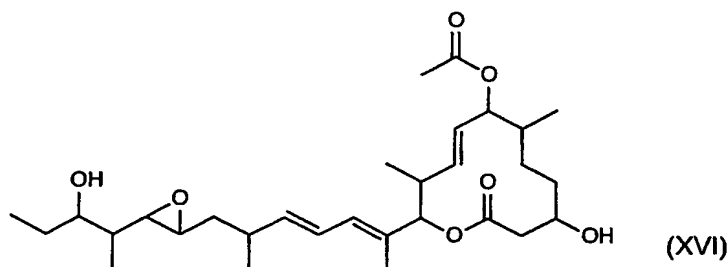
44. 1から18のいずれか一項に記載の化合物、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物の、固形腫瘍に対する予防・治療剤の製造のための使用。

45. 1から18のいずれか一項に記載の化合物、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物の、白血病に対する予防・治療剤の製造のための使用。

46. ストレプトマイセス(*Streptomyces*)属に属し、下記式(XVI)で表される6-デオキシ11107Bを生産する能力を有する微生物を培養して、培養物から6-デオキシ11107Bを採取することを特徴とする6-デオキシ11107Bを製造する方法。

【0026】

【化51】



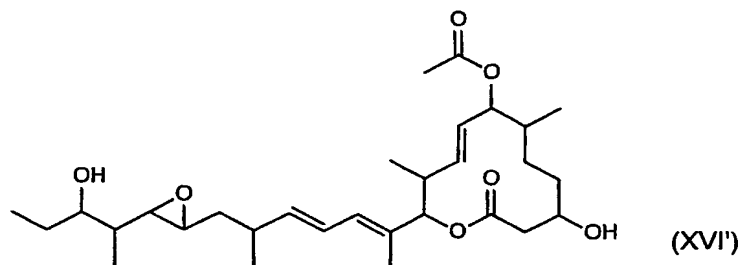
【0027】

47. 式(XVI)で表される6-デオキシ11107Bを生産する能力を有するストレプトマイセス・エスピー(*Streptomyces* sp.) A-1543株(FERM P-18942)。

48. 式(XVI')

【0028】

【化52】

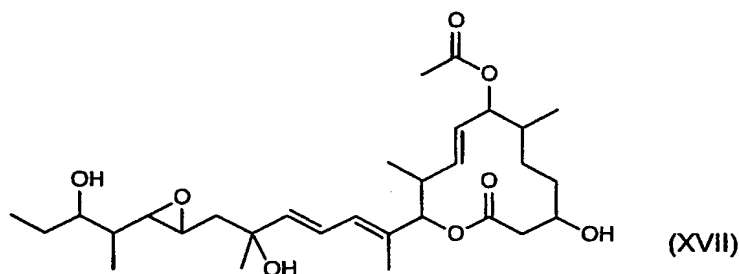


【0029】

で表される6-デオキシ11107Bの式 (XVII)

【0030】

【化53】



【0031】

で表される6-デオキシ11107Dへの生物学的変換方法による式 (XVII) で表される6-デオキシ11107Dの製造方法であって、

(1) 前記生物学的変換を行いうるものであって、かつ細菌に属する微生物から選ばれる菌株の培養液またはその培養菌体の調製物の存在下で式 (XVI') で表される6-デオキシ11107Bをインキュベーション処理する工程、および

(2) インキュベーション処理液から式 (XVII) で表される6-デオキシ11107Dを採取する工程、
を含んでなる方法。

49. 細菌に属する微生物がA-1544株 (FERM P-18943) またはA-1545株 (FERM P-18944) である48記載の方法。

50. 式 (XVI') で表される6-デオキシ11107Bを式 (XVII) で表され

る 6-デオキシ 11107D へ変換する能力を有する A-1544 株 (FERM P-18943) または A-1545 株 (FERM P-18944)

【0032】

本発明化合物を生産するために使用する菌として次の寄託菌株が使用できる。菌株は日本国305-8566茨城県つくば市東1丁目1番地1 中央第6在の独立行政法人産業技術総合研究所、特許生物寄託センター (IPOD) に国際寄託した。

Streptomyces sp. Mer-11107 は FERM P-18144 として日本国305-8566 茨城県つくば市東1丁目1番3号在の工業技術院生命工学工業技術研究所に寄託し、さらに上記特許生物寄託センターに、これを国際寄託 FERM BP-7812 に移管した。

他に、11107 類縁体を産生する Streptomyces sp. A-1532、Streptomyces sp. A-1533 および Streptomyces sp. A-1534 も、上記特許生物寄託センターにそれぞれ FERM BP-7849、FERM BP-7850 及び FERM BP-7851 として国際寄託した。

また、11107 類縁体の中で特に 6-デオキシ 11107B を産生する Streptomyces sp. A-1543 株を上記特許生物寄託センターに FERM P-18942 として寄託した。

更に、6-デオキシ 11107B を 6-デオキシ 11107D に微生物変換する菌株 A1544 株及び A1545 株を、上記特許生物寄託センターにそれぞれ FERM P-18943 及び FERM P-18944 として寄託した。

以下に本願明細書において記載する用語、記号等の意義を説明し、本発明を詳細に説明する。

【0033】

本願明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがある。本発明には化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、回轉異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、本発明化合物には、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがあり得るが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。また、結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形が単一であってもまたは結晶形混合物であってもよい。

。本発明にかかる化合物またはその塩は、無水物であっても水和物であってもよく、いずれも本発明に含まれる。本発明にかかる化合物が生体内で分解されて生じる代謝物、ならびに、本発明にかかる化合物またはその塩のプロドラッグも本発明に包含される。

【0034】

本願明細書において用いる「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

【0035】

本願明細書において用いる「C₁₋₂₂アルキル基」とは、炭素数が1ないし22個の直鎖または分枝状アルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、i s o-プロピル基、n-ブチル基、i s o-ブチル基、s e c-ブチル基、t e r t-ブチル基、n-ペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、n-ヘキシル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1-プロピルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、n-ヘプチル基、n-オクチル基、n-ノニル基、n-デシル基等があげられ、好ましくは炭素数が1ないし6個の直鎖または分枝状アルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、i s o-プロピル基、n-ブチル基、i s o-ブチル基、s e c-ブチル基、t e r t-ブチル基等である。

【0036】

本願明細書において用いる「不飽和C₂₋₂₂アルキル基」とは、炭素数2ないし22個の直鎖または分枝状アルケニル基、あるいは炭素数が2ないし22個の直鎖または分枝状アルキニル基を示し、例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、1, 3-ヘキサンジエニル基、1

、5-ヘキサンジエニル基、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、3-メチル-1-プロピニル基、1-エチン-2-プロピニル基、2-メチル-3-ブチニル基、1-ペンチニル基、1-ヘキシニル基、1,3-ヘキサンジインイル基、1,5-ヘキサンジインイル基等があげられ、好ましくは炭素数2ないし10個の直鎖または分枝状アルケニル基、あるいは炭素数が2ないし10個の直鎖または分枝状アルキニル基を示し、例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基等である。

【0037】

本願明細書において用いる「C₆₋₁₄アリール基」とは、6ないし14個の炭素原子で構成された芳香族炭化水素環式基を意味し、単環式基、ならびに、二環式基、三環式基等の縮合環も含まれる。例えば、フェニル基、インデニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、アズレニル基、ヘプタレニル基、インダセニル基、アセナフチル基、フルオレニル基、フェナレニル基、フェナントレニル基、アントラセニル基等があげられ、好ましくはフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基である。

【0038】

本願明細書における「5ないし14員環ヘテロアリール基」とは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群より選ばれる複素原子を1個以上含んでなる単環式、二環式または三環式の5ないし14員芳香族複素環式基をいう。好適な例をあげると、含窒素芳香族複素環式基としてはピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ベンツイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、プリニル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノリジル基、フタラジル基、ナフチリジニル基、キノキサリル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、イミダゾトリアジニル基、ピラジノピリダジニル基、アクリジニル基、フェナントリジニル基、カルバゾリル基、カルバゾリニル基、ペリミジニル基、フェ

ナントロリニル基、フェナシニル基、イミダゾピリジニル基、イミダゾピリミジニル基、ピラゾロピリジニル基、ピラゾロピリジニル基、等；含硫黄芳香族複素環式基としてはチエニル基、ベンゾチエニル基等；含酸素芳香族複素環式基としてはフリル基、ピラニル基、シクロペンタピラニル基、ベンゾフリル基、イソベンゾフリル基等；2個以上の異種複素原子を含んでなる芳香族複素環式基としてはチアゾリル基、イソチアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズチアジアゾリル基、フェノチアジニル基、イソキサゾリル基、フラザニル基、フェノキサジニル基、オキサゾリル基、イソキサゾイル基、ベンゾオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、チエノフラニル基、フロピロリル基、ピリドオキサジニル基等があげられ、好ましくはチエニル基、フリル基、ピリジル基、ピリダジル基、ピリミジル基、ピラジル基である。

【0039】

本願明細書において用いる「3ないし14員環非芳香族複素環式基」とは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から選ばれる複素原子を1個以上含んでいても良い単環式、二環式または三環式の3ないし14員環非芳香族複素環式基をいう。好適な例をあげると、アジリジニル基、アゼチジル基、ピロリジニル基、ピロリル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ホモピペリジニル基、ホモピペラジニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、モルホルル基、チオモルホルル基、イミダゾリニル基、オキサゾリニル基、キヌクリル基、テトラヒドロフラン-イル基、テトラヒドロチオフェン-イル基等があげられる。また、当該非芳香族複素環式基には、ピリドン環から誘導される基や、非芳香族性の縮合環（例えばフタルイミド環、スクシンイミド環等から誘導される基）も含まれる。

【0040】

本願明細書において用いる「C₇₋₂₂アラルキル基」とは、前記定義の「C₁₋₂₂アルキル基」において、置換可能な部分が前記定義の「C₆₋₁₄アリール基」で置換された基を意味し、具体的には例えばベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基等があげられ、好ましくは炭素数7ないし10個のアラルキル基であり、

例えばベンジル基、フェネチル基等である。

【0041】

本願明細書において用いる「5ないし14員環ヘテロアルキル基」とは、前記定義の「C₁₋₂₂アルキル基」において、置換可能な部分が前記定義の「5ないし14員環ヘテロアリール基」で置換された基を意味し、具体的には例えばチエニルメチル基、フリルメチル基、ピリジルメチル基、ピリダジルメチル基、ピリミジルメチル基、ピラジルメチル基等があげられる。

【0042】

本願明細書において用いる「C₃₋₁₄シクロアルキル基」とは、3ないし14個の炭素原子で構成されたシクロアルキル基を示し、好適な基としてはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等があげられる。

【0043】

本願明細書において用いる「C₄₋₉シクロアルキルアルキル基」とは、前記定義の「C₁₋₂₂アルキル基」において、置換可能な部分が前記定義の「C₃₋₁₄シクロアルキル基」で置換された基を意味し、具体的には例えばシクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘプチルメチル基、シクロオクチルメチル基等があげられる。

【0044】

本願明細書において用いる「C₁₋₂₂アルコキシ基」とは、前記定義の「C₁₋₂₂アルキル基」において、その末端に酸素原子が結合した基を意味し、好適な基としてはメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、iso-プロポキシ基、n-ブトキシ基、iso-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、iso-ペンチルオキシ基、sec-ペンチルオキシ基、n-ヘキソキシ基、iso-ヘキソキシ基、1,1-ジメチルプロピルオキシ基、1,2-ジメチルプロポキシ基、2,2-ジメチルプロピルオキシ基、1-メチル-2-エチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基、1,1,2-トリメチルプロポキシ基、1,2,2-トリメチルプロポキシ基、1,1-ジメチルブトキシ基、1,2-ジメチルブトキシ基、2,2-ジメチル

プトキシ基、2, 3-ジメチルプトキシ基、1, 3-ジメチルプトキシ基、2-エチルプトキシ基、2-メチルペントキシ基、3-メチルペントキシ基、ヘキシロキシ基等があげられる。

【0045】

本願明細書において用いる「不飽和C₂₋₂₂アルコキシ基」とは、前記定義の「不飽和C₂₋₂₂アルキル基」において、その末端に酸素原子が結合した基を意味し、好適な基としては例えばビニロキシ基、アリロキシ基、1-プロペニルオキシ基、2-プロペニルオキシ基、イソプロペニルオキシ基、2-メチルー1-プロペニルオキシ基、2-メチルー2-プロペニルオキシ基、1-ブテニルオキシ基、2-ブテニルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、1-ペンテニルオキシ基、1-ヘキセニルオキシ基、1, 3-ヘキサンジエニルオキシ基、1, 5-ヘキサンジエニルオキシ基、プロパルギルオキシ基、2-ブチニルオキシ基等があげられる。

【0046】

本願明細書において用いる「C₆₋₁₄アリールオキシ基」とは、前記定義の「C₆₋₁₄アリール基」において、その末端に酸素原子が結合した基を意味し、具体的には例えばフェニルオキシ基、インデニルオキシ基、1-ナフチルオキシ基、2-ナフチルオキシ基、アズレニルオキシ基、ヘプタレニルオキシ基、インダセニルオキシ基、アセナフチルオキシ基、フルオレニルオキシ基、フェナレニルオキシ基、フェナントレニルオキシ基、アントラセニルオキシ基等があげられる。

【0047】

本願明細書において用いる「C₇₋₂₂アラルキルオキシ基」とは、前記定義の「C₇₋₂₂アラルキル基」において、その末端に酸素原子が結合した基を意味し、具体的には例えばベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、3-フェニルプロピルオキシ基、4-フェニルブチルオキシ基、1-ナフチルメチルオキシ基、2-ナフチルメチルオキシ基等があげられる。

【0048】

本願明細書において用いる「5ないし14員環ヘテロアラルキルオキシ基」とは、前記定義の「5ないし14員環ヘテロアラルキル基」において、その末端に

酸素原子が結合した基を意味し、具体的には例えばチエニルメチルオキシ基、フリルメチルオキシ基、ピリジルメチルオキシ基、ピリダジルメチルオキシ基、ピリミジルメチルオキシ基、ピラジルメチルオキシ基等があげられる。

【0049】

本願明細書において用いる「5ないし14員環ヘテロアリールオキシ基」とは、前記定義の「5ないし14員環ヘテロアリール基」において、その末端に酸素原子が結合した基を意味し、具体的には例えばピロリルオキシ基、ピリジルオキシ基、ピリダジニルオキシ基、ピリミジニルオキシ基、ピラジニルオキシ基、トリアゾリルオキシ基、テトラゾリルオキシ基、ベンゾトリアゾリルオキシ基、ピラゾリルオキシ基、イミダゾリルオキシ基、ベンツイミダゾリルオキシ基、インドリルオキシ基、イソインドリルオキシ基、インドリジニルオキシ基、プリニルオキシ基、インダゾリルオキシ基、キノリルオキシ基、イソキノリルオキシ基、キノリジルオキシ基、フタラジルオキシ基、ナフチリジニルオキシ基、キノキサリルオキシ基、キナゾリニルオキシ基、シンノリニルオキシ基、プテリジニルオキシ基、イミダゾトリアジニルオキシ基、ピラジノピリダジニルオキシ基、アクリジニルオキシ基、フェナントリジニルオキシ基、カルバゾリルオキシ基、カルバゾリニルオキシ基、ペリミジニルオキシ基、フェナントロリニルオキシ基、フェナシニルオキシ基、イミダゾピリジニルオキシ基、イミダゾピリミジニルオキシ基、ピラゾロピリジニルオキシ基、ピラゾロピリジニルオキシ基、チエニルオキシ基、ベンゾチエニルオキシ基、フリルオキシ基、ピラニルオキシ基、シクロペンタピラニルオキシ基、ベンゾフリルオキシ基、イソベンゾフリルオキシ基、チアゾリルオキシ基、イソチアゾリルオキシ基、ベンゾチアゾリルオキシ基、ベンズチアジアゾリルオキシ基、フェノチアジニルオキシ基、イソキサゾリルオキシ基、フラザニルオキシ基、フェノキサジニルオキシ基、オキサゾリルオキシ基、イソキサゾイルオキシ基、ベンゾオキサゾリルオキシ基、オキサジアゾリルオキシ基、ピラゾロオキサゾリルオキシ基、イミダゾチアゾリルオキシ基、チエノフラニルオキシ基、フロピロリルオキシ基、ピリドオキサジニルオキシ基等があげられ、好ましくはチエニルオキシ基、フリルオキシ基、ピリジルオキシ基、ピリダジルオキシ基、ピリミジルオキシ基、ピラジルオキシ基である。

【0050】

本願明細書において用いる「脂肪族C₂₋₂₂アシル基」とは、前記定義の「C₁₋₂₂アルキル基」、「不飽和C₂₋₂₂アルキル基」において、その末端にカルボニル基が結合した基を意味し、例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、i s o -ブチリル基、バレリル基、i s o -バレリル基、ピバリル基、カプロイル基、デカノイル基、ラウロイル基、ミリストイル基、パルミトイル基、ステアロイル基、アラキドイル基、アクリロイル基、プロピオル基、クロトニル基、i s o -クロトニル基、オレイノル基、リノレノイル基等があげられ、好ましくは炭素数2ないし6個の脂肪族アシル基であり、例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、i s o -ブチリル基、アクリロイル基等である。

【0051】

本願明細書において用いる「芳香族C₇₋₁₅アシル基」とは、前記定義の「C₆₋₁₄アリール基」、「5ないし14員環ヘテロアリール基」において、その末端にカルボニル基が結合した基を意味し、例えばベンゾイル基、1-ナフトイル基、2-ナフトイル基、ピコリノイル基、ニコチノイル基、イソニコチノイル基、フロイル基、チオフェンカルボニル基等があげられる。

【0052】

本願明細書において用いる「C₁₋₂₂アルキルスルホニル基」とは、前記定義の「C₁₋₂₂アルキル基」が結合したスルホニル基を意味し、具体的には例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、n-プロピルスルホニル基、i s o -プロピルスルホニル基等があげられる。

【0053】

本願明細書において用いる「C₆₋₁₄アリールスルホニル基」とは、前記定義の「C₆₋₁₄アリール基」が結合したスルホニル基を意味し、具体的には例えばベンゼンスルホニル基、1-ナフタレンスルホニル基、2-ナフタレンスルホニル基等があげられる。

【0054】

本願明細書において用いる「脂肪族C₂₋₂₂アシロキシ基」とは、前記定義の「脂肪族C₂₋₂₂アシル基」において、その末端に酸素原子が結合した基を意味し、

例えば、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、アクリルオキシ基等があげられる。

【0055】

本願明細書において用いる「C₂₋₂₂アルコキシカルボニル基」とは、前記定義の「C₁₋₂₂アルコキシ基」において、その末端にカルボニル基が結合した基を意味し、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、i s o-プロポキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル基、i s o-ブトキシカルボニル基、s e c-ブトキシカルボニル基、t e r t-ブトキシカルボニル基等があげられる。

【0056】

本願明細書において用いる「不飽和C₃₋₂₂アルコキシカルボニル基」とは、前記定義の「不飽和C₂₋₂₂アルコキシ基」において、その末端にカルボニル基が結合した基を意味し、例えば、ビニロキシカルボニル基、アリロキシカルボニル基、1-プロペニルオキシカルボニル基、2-プロペニルオキシカルボニル基、イソプロペニルオキシカルボニル基、プロパルギルオキシカルボニル基、2-ブチニルオキシカルボニル基等があげられる。

【0057】

本願明細書において用いる「C₁₋₂₂アルキルチオ基」とは、前記定義の「C₁₋₂₂アルキル基」において、その末端に硫黄原子が結合した基を意味し、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、i s o-プロピルチオ基等があげられる。

【0058】

本願明細書において用いる「C₁₋₂₂アルキルスルフィニル基」とは、前記定義の「C₁₋₂₂アルキル基」において、その末端にスルフィニル基が結合した基を意味し、例えば、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、n-プロピルスルフィニル基、i s o-プロピルスルフィニル基等があげられる。

【0059】

本願明細書において用いる「C₁₋₂₂アルキルスルホニルオキシ基」とは、前記定義の「C₁₋₂₂アルキルスルホニル基」において、その末端に酸素原子が結合し

た基を意味し、例えば、メチルスルホニルオキシ基、エチルスルホニルオキシ基、*n*-プロピルスルホニルオキシ基、*i*s*o*-プロピルスルホニルオキシ基等があげられる。

【0060】

本願明細書において用いる「アミノ基」とは、式-NH₂で表される基を意味する。

【0061】

本願明細書において用いる「カルバモイル基」とは、式-CO-NH₂で表される基を意味する。

【0062】

本願明細書において用いる「置換基を有していてもよい」の置換基とは、

- (1) ハロゲン原子、
- (2) 水酸基、
- (3) チオール基、
- (4) ニトロ基、
- (5) ニトロソ基、
- (6) シアノ基、
- (7) カルボキシ基、
- (8) ヒドロキシスルホニル基、
- (9) アミノ基、
- (10) C₁₋₂₂アルキル基

(例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*s*o*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*s*o*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基等)、

- (11) 不飽和C₂₋₂₂アルキル基

(例えば、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基等)、

- (12) C₆₋₁₄アリール基

(例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基等)、

(13) 5ないし14員環ヘテロアリール基

(例えば、チエニル基、フリル基、ピリジル基、ピリダジル基、ピリミジル基、ピラジル基等)、

(14) 3ないし14員環非芳香族複素環式基

(例えば、アジリジニル基、アセチジル基、ピロリジニル基、ピロリル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、イミダゾリル基、ピラゾリジル基、イミダゾリニル基、モルホルル基、チオモルホルル基、イミダゾリニル基、オキサゾリニル基、キヌクリジル基等)

(15) C₃₋₈シクロアルキル基 (例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基)

(16) C₁₋₂₂アルコキシ基

(例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、iso-プロポキシ基、n-ブトキシ基、iso-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基等)、

(17) 不飽和C₂₋₂₂アルコキシ基

(例えば、ビニロキシ基、アリロキシ基、1-プロペニルオキシ基、2-プロペニルオキシ基、イソプロペニルオキシ基、エチニルオキシ基、1-プロピニルオキシ基、2-プロピニルオキシ基、1-ブチニルオキシ基、2-ブチニルオキシ基等)、

(18) C₆₋₁₄アリールオキシ基

(例えば、フェニルオキシ基、1-ナフチルオキシ基、2-ナフチルオキシ基等)、

(19) C₇₋₂₂アラルキルオキシ基

(例えば、ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、3-フェニルプロピルオキシ基、4-フェニルブチルオキシ基、1-ナフチルメチルオキシ基、2-ナフチルメチルオキシ基等)

(20) 5ないし14員環ヘテロアラルキルオキシ基

(例えば、チエニルメチルオキシ基、フリルメチルオキシ基、ピリジルメチルオ

キシ基、ピリダジルメチルオキシ基、ピリミジルメチルオキシ基、ピラジルメチルオキシ基等)

(21) 5ないし14員環ヘテロアリアルオキシ基

(例えば、チエニルオキシ基、フリルオキシ基、ピリジルオキシ基、ピリダジルオキシ基、ピリミジルオキシ基、ピラジルオキシ基等)、

(22) 脂肪族C₁₋₂₂アシル基

(例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、i s o -ブチリル基、バレリル基、i s o -バレリル基、ピバリル基、カプロイル基、デカノイル基、ラウロイル基、ミリストイル基、パルミトイル基、ステアロイル基、アラキドイル基、アクリル基、プロピオル基、クロトニル基、i s o -クロトニル基、オレイノル基、リノレノイル基等)、

(23) 芳香族C₇₋₂₂アシル基

(例えば、ベンゾイル基、1-ナフトイル基、2-ナフトイル基等)、

(24) 脂肪族C₂₋₂₂アシロキシ基

(例えば、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、アクリルオキシ基等)、

(25) C₂₋₂₂アルコキシカルボニル基

(例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、i s o -プロポキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル基、i s o -ブトキシカルボニル基、s e c -ブトキシカルボニル基、t e r t -ブトキシカルボニル基等)

(26) 不飽和C₃₋₂₂アルコキシカルボニル基

(ビニロキシカルボニル基、アリロキシカルボニル基、1-プロペニルオキシカルボニル基、2-プロペニルオキシカルボニル基、イソプロペニルオキシカルボニル基、プロパルギルオキシカルボニル基、2-ブチニルオキシカルボニル基)

、

(27) C₁₋₂₂アルキルチオ基

(例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、i s o -プロピルチオ基等)、

(28) C₁₋₂₂アルキルスルフィニル基

(例えば、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、*n*-プロピルスルフィニル基、*iso*-プロピルスルフィニル基等)、

(29) C₁₋₂₂アルキルスルホニル基

(例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、*n*-プロピルスルホニル基、*iso*-プロピルスルホニル基等)、

(30) C₆₋₁₄アリールスルホニル基

(例えば、ベンゼンスルホニル基、1-ナフタレンスルホニル基、2-ナフタレンスルホニル基等)、

(31) C₁₋₂₂アルキルスルホニルオキシ基

(例えば、メチルスルホニルオキシ基、エチルスルホニルオキシ基、*n*-プロピルスルホニルオキシ基、*iso*-プロピルスルホニルオキシ基等)、

(32) カルバモイル基等から選ばれる1個以上の基があげられる。

また、「置換基を有していてもよい」における当該置換基としてあげた前記(9)アミノ基および(32)カルバモイル基は、さらに、1ないし2個のC₁₋₂₂アルキル基、不飽和C₂₋₂₂アルキル基またはC₆₋₁₄アリール基で置換されていてもよい。

【0063】

本発明の塩としては、例えば、無機酸との塩、有機酸との塩、または酸性アミノ酸との塩などが挙げられ、中でも薬理学的に許容される塩が好ましい。

無機酸との塩の好ましい例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などとの塩が挙げられ、有機酸との塩の好ましい例としては、例えば酢酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、ステアリン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。酸性アミノ酸との塩の好ましい例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

【0064】

【発明の実施の形態】

本発明の生理活性物質6-デオキシ11107Dおよびその類縁体は、原料化合物である6-デオキシ11107Bを発酵生産し、次いで別の微生物により1

6位を水酸化して6-デオキシ11107Dを製造し、さらに必要により一般的な有機合成手段を用いて、これを修飾して製造することができる。

本発明について以下に、1. 6-デオキシ11107Bの発酵生産、2. 微生物変換反応による6-デオキシ11107D及び6-デオキシ11107D類縁体の生産、3. 有機合成による活性物質の修飾、4. 活性物質の利用法の順に詳細に説明する。

【0065】

1. 6-デオキシ11107Bの発酵生産

(1) 6-デオキシ11107B生産菌

本発明の生理活性物質6-デオキシ11107Dの原料化合物となる6-デオキシ11107Bは、微生物を用いて発酵生産することができる。

6-デオキシ11107Bの生産に使用される微生物は6-デオキシ11107Bを生産する能力を有する菌株であれば、どのようなものでも使用できる。例えば、11107B類縁体を生産する能力を有する土壌分離株または公知の菌株から、変異源として例えば紫外線あるいはN-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン (NTG) 等の変異誘起剤を用いる通常の変異処理、あるいは相同組換による遺伝子破壊等の方法によって6-デオキシ11107Bを生産する菌株を得ることができる。このような微生物の代表的な例として、11107Bを生産する能力を有する微生物、ストレプトミセス・エスピー (Streptomyces sp.) Mer-11107 (FERM BP-7812) をNTG処理して得られたA-1543株を挙げることができる。該菌株は、平成14年7月23日付で日本国305-8566茨城県つくば市東1丁目1番地1 中央第6在の独立行政法人産業技術総合研究所、特許生物寄託センターにFERM P-18942として寄託されている。

【0066】

(2) 6-デオキシ11107Bの生産

6-デオキシ11107Bは、上記菌株あるいはその変異株を栄養源培地に接種し、好氣的に培養することにより製造される。上記微生物の培養方法は、原則的には一般微生物の培養方法に準ずるが、通常は液体培養による振とう培養、通

気攪拌培養等の好氣的条件下で実施するのが好ましい。培養に用いられる培地としては、微生物が利用できる栄養源を含有する培地であればよく、各種の合成、半合成培地、天然培地などいずれも利用可能である。培地組成としては炭素源としてのグルコース、ガラクトース、スクロース、マルトース、フルクトース、グリセリン、デキストリン、澱粉、糖蜜、大豆油等を単独または組み合わせて用いることができる。窒素源としてはファーマメディア、ペプトン、肉エキス、大豆粉、魚粉、グルテンミール、カゼイン、乾燥酵母、アミノ酸、酵母エキス、尿素等の有機窒素源、硝酸ナトリウム、硫酸アンモニウムなどの無機窒素源を単独または組み合わせて用いる。その他例えば塩化ナトリウム、塩化カリウム、炭酸カルシウム、硫酸マグネシウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、硫酸銅、硫酸鉄、塩化マンガン、塩化コバルト等の塩類、重金属類塩、ビタミンBおよびビオチン等のビタミン類、シクロデキストリン類のような包摂剤も必要に応じ添加使用することができる。なお、培養中発泡が著しい場合には、各種消泡剤を適宜培地中に添加することもできる。消泡剤の添加にあたっては、目的物質の生産に悪影響を与えない濃度とする必要がある。

【0067】

培養条件は、該菌株が良好に生育して上記物質を生産し得る範囲内で適宜選択し得る。例えば培地のpHは5～9程度、通常中性付近とするのが望ましい。培養温度は、通常20～40℃、好ましくは24～30℃または好ましくは28～35℃に保つのがよい。培養日数は2～8日程度で、通常3～5日程度である。上述した各種の培養条件は、使用微生物の種類や特性、外部条件等に応じて適宜変更でき、最適条件を選択できるのはいうまでもない。

【0068】

(3) 6-デオキシ11107Bの精製

培養終了後、培養液から6-デオキシ11107Bを採取するためには、一般に微生物代謝産物をその培養液から単離するために用いられる分離、精製の方法が利用できる。例えば、メタノール、エタノール、アセトン、ブタノール、酢酸エチル、酢酸ブチル、クロロホルム、トルエン等を用いた有機溶媒抽出、ダイヤイオンHP-20などの疎水性吸着樹脂を用いた吸脱着処理、セファデックスL

H-20等を用いたゲル濾過クロマトグラフィー、活性炭、シリカゲル等による吸着クロマトグラフィー、もしくは薄層クロマトグラフィーによる吸脱着処理、あるいは逆相カラム等を用いた高速液体クロマトグラフィー等の公知のあらゆる方法がこれにあたる。また、ここに示した方法に特に限定されるものではない。これらの方法を単独あるいは任意の順序に組み合わせ、また反復して用いることにより、6-デオキシ11107Bを単離精製することができる。

【0069】

2. 微生物変換反応による6-デオキシ11107Dの生産

(1) 6-デオキシ11107Dを微生物変換により生産する微生物

本発明の生理活性物質6-デオキシ11107Dは、上記のようにして得た6-デオキシ11107Bの16位を微生物変換により水酸化して得ることができる。

6-デオキシ11107Dの生産に使用される微生物は、6-デオキシ11107Bの16位を水酸化し、本発明の生理活性物質6-デオキシ11107Dへ変換する能力を有する菌株であれば、どのようなものでも使用できる。このような微生物の代表的な例として、本発明者らが、土壤中より分離して得たA-1544株およびA-1545株を挙げることができる。該菌株は、平成14年7月23日付で日本国305-8566茨城県つくば市東1丁目1番地1 中央第6在の独立行政法人産業技術総合研究所、特許生物寄託センターにそれぞれFERM P-18943及びFERM P-18944として寄託されている。

【0070】

(2) 微生物変換反応による6-デオキシ11107D及び6-デオキシ11107D類縁体の生産

6-デオキシ11107D及び6-デオキシ11107D類縁体は、上記菌株あるいはその変異株の菌体または菌体調製物に原料化合物である6-デオキシ11107Bを接触させることにより製造される。通常、上記の菌株を栄養源含有培地に接種し好氣的に培養して得た培養液あるいは該菌株の洗浄菌体を適当な緩衝液中に懸濁したものに、原料化合物である6-デオキシ11107Bを添加することにより製造される。培養液中で製造を行う場合、6-デオキシ11107

Bの培養液への添加は培養前または培養開始後一定期間経過したときのいずれの時期に行ってもよい。このような培養液あるいは洗浄菌体を用意するための菌株の培養および原料化合物が添加された状態で行われる菌株の培養は、原則的には一般微生物の培養方法に準じて行うことができるが、通常は液体培養による振とう培養、通気攪拌培養などの好氣的条件下で実施するのが好ましい。

【0071】

培養に用いられる培地としては、微生物が利用できる栄養源を含有する培地であればよく、各種の合成培地、半合成培地、天然培地などいずれも利用可能である。培地組成としては炭素源としてのグルコース、ガラクトース、シュクロース、マルトース、フルクトース、グリセリン、デキストリン、澱粉、糖蜜、大豆油等を単独または組み合わせて用いることができる。窒素源としてはファーマメディア、ペプトン、肉エキス、大豆粉、魚粉、グルテンミール、カゼイン、乾燥酵母、アミノ酸、酵母エキス、尿素等の有機窒素源、硝酸ナトリウム、硫酸アンモニウムなどの無機窒素源を単独または組み合わせて用いる。その他例えば塩化ナトリウム、塩化カリウム、炭酸カルシウム、硫酸マグネシウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、硫酸銅、硫酸鉄、塩化マンガン、塩化コバルト等の塩類、重金属類塩、ビタミンBおよびビオチン等のビタミン類、シクロデキストリン類のような包摂剤も必要に応じ添加使用することができる。なお、培養中発泡が著しい場合には、各種消泡剤を適宜培地中に添加することもできる。消泡剤の添加にあたっては、目的物質の生産に悪影響を与えない濃度とする必要がある。

培養条件は、該菌株が良好に生育して6-デオキシ11107Bを変換し、6-デオキシ11107Dを生産し得る範囲内で適宜選択し得る。例えば培地のpHは5～9、通常中性付近とするのが望ましい。培養温度は、通常20～40℃、好ましくは24～30℃に保つのがよい。培養日数は1～8日で、通常2～5日である。

上述した各種の培養条件は、使用微生物の種類や特性、外部条件等に応じて適宜変更でき、最適条件を選択できるのはいうまでもない。培養液中に蓄積された6-デオキシ11107Dは、その性状を利用した通常の分離手段、例えば溶媒抽出法、吸着樹脂法などにより回収可能である。

【0072】

(3) 6-デオキシ11107D及び6-デオキシ11107D類縁体の精製法
 培養終了後、培養液から6-デオキシ11107D及び6-デオキシ11107D類縁体を採取するためには、一般に微生物代謝産物をその培養液から単離するために用いられる分離、精製の方法が利用でき、上記した6-デオキシ11107Bの精製方法に準じて行えばよく、これらの方法を単独あるいは任意の順序に組み合わせ、また反復して用いることにより、6-デオキシ11107D及び6-デオキシ11107D類縁体を単離精製することができる。

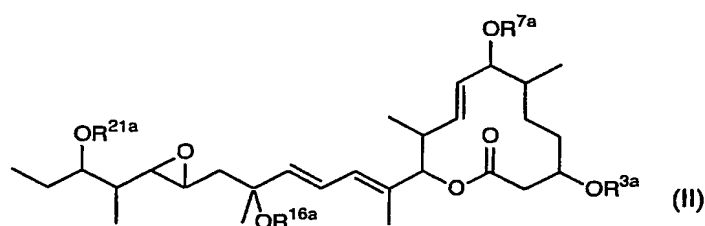
【0073】

3. 活性物質の修飾法

式(II)で表される化合物は、単離・精製した6-デオキシ11107Dから一般的な有機合成手段を用いて合成することができる。代表的なものとして、A. ウレタン誘導体、B. チオウレタン誘導体、C. エーテル誘導体、D. エステル誘導体、E. リン酸エステルまたはモノアミド硫酸エステル誘導体、F. 硫酸エステルまたはアミド硫酸エステル誘導体、G. ハロゲン誘導体、H. スルホン酸エステル誘導体、I. アミン誘導体の製造法を以下に説明する。これらを適宜組み合わせることによって式(II)で表される化合物を合成することができる。

【0074】

【化54】

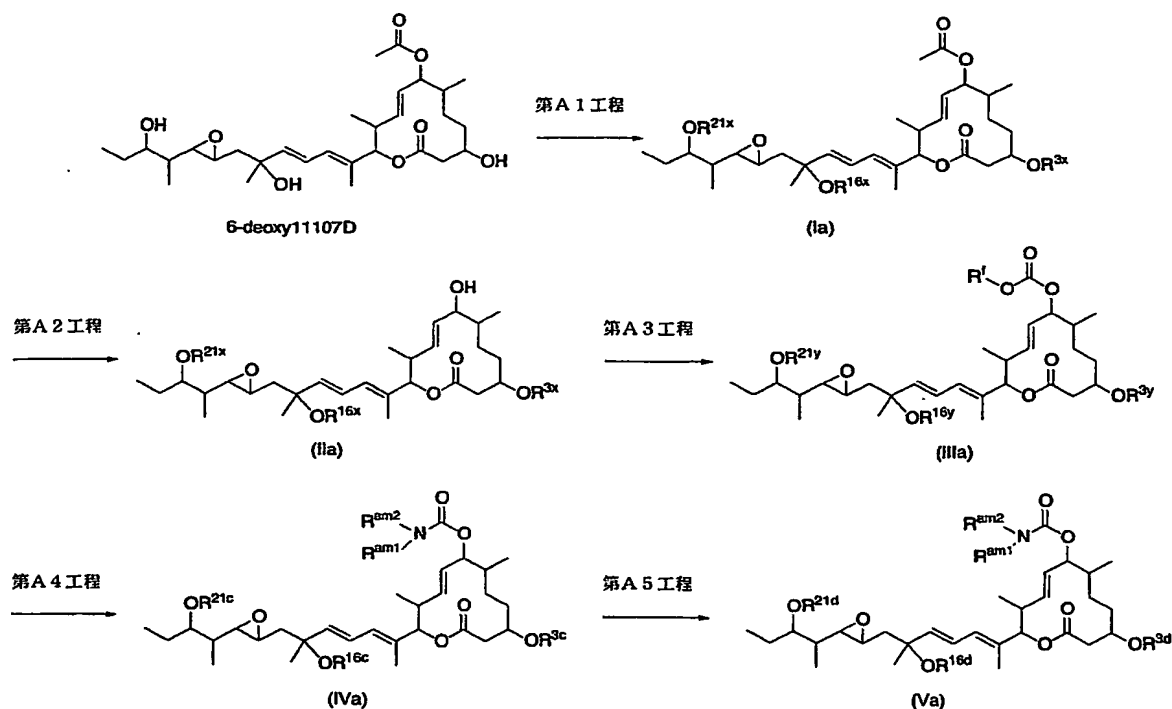


【0075】

A. ウレタン誘導体の製造法

【0076】

【化 5 5】



【0077】

上記式中 R^{3x} , R^{16x} , R^{21x} は水素原子または保護基を示す。 R^{3x} , R^{16x} , R^{21x} は同時に水素原子を示さない。

上記式中 R^{3y} , R^{16y} , R^{21y} は水素原子または保護基あるいは式 R^fO-CO- で表される基を示す。 R^{3y} , R^{16y} , R^{21y} は同時に水素原子を示さない。
 上記式中 R^{3c} , R^{16c} , R^{21c} は水素原子または保護基あるいは式 $R^{am1}R^{am2}N-CO-$ で表される基を示す。 R^{3c} , R^{16c} , R^{21c} は同時に水素原子を示さない。
 上記式中 R^{3d} , R^{16d} , R^{21d} は水素原子または式 $R^{am1}R^{am2}N-CO-$ で表される基を示す。

上記式中 R^f は置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基を示す。

上記式中 R^{am1} および R^{am2} は同一または異なって a) 水素原子、b) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、c) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルキル基、d) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、e) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、f) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキル基、g) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環へ

テロアラルキル基、h) 置換基を有していても良いC₃₋₁₄シクロアルキル基、i) 置換基を有していても良い3ないし14員環非芳香族複素環式基を表すかまたはj) R^{am1}およびR^{am2}が一緒になって置換基を有していても良い3ないし14員環非芳香族複素環式基を示す。

【0078】

第A1工程は一般式(Ia)で表される化合物を製造する工程である。本工程は6-デオキシ11107Dの水酸基を保護することにより達成される。

水酸基を保護する反応は、保護基の種類によって異なるが、有機合成化学でよく知られている方法で行われる。

【0079】

保護基としては1-エトキシエチル、テトラヒドロピラニル、1-メチル-1-メトキシエチル、1-(2-クロロエトキシ)エチル、1-メトキシシクロヘキシル、4-メトキシテトラヒドロピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル-S, S-ジオキシド、メトキシメチル、メチルチオメチル、メトキシエトキシメチル、トリクロロエトキシメチル、トリメチルシリルエチル、トリメチルシリルエトキシメチル、t-ブチルジメチルシリル、トリエチルシリル、トリメチルシリル、トリイソプロピルシリル、メチルジ-t-ブチルシリル、ジフェニルメチルシリル、ベンジル、p-メトキシベンジル、p-メチルベンジル、p-ニトロベンジル、p-クロロベンジル、トリフェニルメチルなどで全て、あるいは一部の水酸基を保護することができる。好ましくは1-エトキシエチル、トリエチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、トリイソプロピルシリルなどが用いられる。

1-エトキシエチル、テトラヒドロピラニル、1-メトキシシクロヘキシル、4-メトキシテトラヒドロピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル-S, S-ジオキシドなどの各水酸基の保護誘導体はエチルビニルエーテルあるいはジヒドロピランなどの相当するビニルエーテルを酸存在下、6-デオキシ11107Dと処理することにより合成できる。酸としては一般的なピリジニウムパラトルエンスルホン酸(PPTS)、パラトルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタン

スルホン酸のような有機酸、塩化水素、硝酸、塩酸、硫酸のような無機酸であり、好ましくはピリジニウムパラトルエンスルホン酸 (PPTS)、パラトルエンスルホン酸、カンファースルホン酸などが用いられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しない不活性溶媒が望ましく、たとえばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類、ヘキサン、ベンゼン、トルエンのような炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類、アセトニトリルのようなニトリル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ヘキサメチルホスホリルアミドのようなアミド類、ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類などが挙げられ、好ましくはジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフランが用いられる。反応時間は10分から5日であり、好ましくは1日から2日である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度で、好ましくは室温である。

【0080】

また他の保護基としてはメトキシメチル、メチルチオメチル、メトキシエトキシメチル、トリクロロエトキシメチル、トリメチルシリルエチル、トリメチルシリルエトキシメチル、t-ブチルジメチルシリル、トリエチルシリル、トリメチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジフェニルメチルシリル、ベンジル、p-メトキシベンジル、p-メチルベンジル、p-ニトロベンジル、p-クロロベンジル、トリフェニルメチルなどが挙げられる。これら水酸基の保護誘導体はそれぞれのクロル体、ブロム体あるいはトリフルオロメタンスルホニル体を塩基存在下に反応させることにより合成できる。塩基としては、一般的な有機塩基、無機塩基であり、例えば有機塩基としてはイミダゾール、4-ジメチルアミノピリジン、ピリジン、2, 6-ルチジン、コリジンなどの芳香族塩基、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、N-メチルモルホリン、1, 8-ビス(ジメチルアミノ)ナフタレンなどの3級アミン、ジイソブチルアミン、ジシクロヘキシルアミンなどの2級アミン、メチルリチウム、ブチルリ

チウムなどのアルキルリチウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどの金属のアルコキシドであり、無機塩基としては水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの水素化アルカリ金属、水素化カルシウムなどの水素化アルカリ土類金属、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属の水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムのようなアルカリ金属の炭酸塩、炭酸水素ナトリウムなどのアルカリ金属の炭酸水素塩が挙げられ、シリル基の保護の場合は好ましくはイミダゾール、4-ジメチルアミノピリジンなどの芳香族塩基である。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、前記不活性溶媒が挙げられ、好ましくはテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミドなどを用いる。反応時間は10分から3日であり好ましくは1日ないし2日である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度であり、好ましくは-10℃から50℃である。

【0081】

また、水酸基の保護に用いる試薬とその当量を選択することで6-デオキシ11107Dの水酸基の選択的な保護が可能である。例えば、トリエチルクロロシラン、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンを用いてジクロロメタン中、またはt-ブチルクロロジメチルシラン、イミダゾールを用いてN, N-ジメチルホルムアミド中、室温にて反応を行うことにより、3位および21位水酸基が選択的に保護された化合物を得ることが出来る。また、このとき、トリエチルクロロシランまたはt-ブチルクロロジメチルシランの当量を制限することで3位水酸基を優先的に保護することが可能である。

【0082】

第A2工程は一般式(I Ia)で表される化合物を製造する工程である。本工程は一般式(I a)で表される化合物のアセトキシ基を不活性溶媒中、塩基で処理し水酸基へと変換することにより達成される。

使用される塩基は主に無機塩基であり例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの水素化アルカリ金属、水素化カルシウムなどの水素化アルカリ土類金属、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属の水酸化物、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属

の炭酸塩、炭酸水素ナトリウムなどのアルカリ金属の炭酸水素塩、リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *t*-ブトキシドなどの金属のアルコキシドが挙げられる。有機塩基ではグアニジン、アンモニア、ヒドラジンなどがあげられる。好ましくは、炭酸カリウム、グアニジンである。

使用される不活性溶媒はメタノール、エタノール、イソプロパノール、*t*-ブタノールなどのアルコール系の溶媒や水でありまたこれらと第A1工程にて挙げた不活性溶媒を混合して用いることもできる。反応時間は10分から5日であり、好ましくは30分間から1日である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度で、好ましくは室温である。

【0083】

第A3工程は一般式 (III a) で表される化合物を製造する工程である。本工程は一般式 (III a) で表される化合物の水酸基を塩基存在下、クロロホルメイト誘導体あるいはカルボニルジイミダゾールで処理することにより達成される。クロロホルメイト誘導体としては4-ニトロフェニルクロロホルメイト、フェニルクロロホルメイト、4-クロロフェニルクロロホルメイト、4-ブロモフェニルクロロホルメイト、2,4-ジニトロフェニルクロロホルメイトなどが挙げられる。好ましくは4-ニトロフェニルクロロホルメイトである。塩基としては前記した有機塩基、無機塩基などが挙げられ、好ましくはジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ピリジン、2,6-ルチジン、水素化ナトリウムなどが用いられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、第A1工程にて挙げた不活性溶媒が挙げられ、好ましくはテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミドなどが用いられる。反応時間は10分から30時間であり好ましくは1から2時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度であり好ましくは-10℃から50℃である。

【0084】

また第A1工程で化合物 (I a) のOR^{3x}, OR^{16x}, OR^{21x}の1つないし2つが保護されていない水酸基の場合は第A3工程でそれらを炭酸エステルへと変

換することも可能である。

すなわち6-デオキシ11107Dの7位を炭酸エステルへと変換する際に相当する塩基とクロロホルメイト誘導体で処理し7位の水酸基と同様に他の水酸基も炭酸エステルへと変換できる。

【0085】

第A4工程は一般式(IVa)で表される化合物を製造する工程である。本工程は一般式(IIIa)で表される化合物の炭酸エステルを不活性溶媒中、塩基存在下アミンと、あるいはアミンのみで処理することにより達成される。

使用されるアミンは例えばメチルアミン、エチルアミン、n-プロピルアミン、n-ブチルアミン、n-オクチルアミン、デシルアミン、シクロプロピルアミン、シクロペンチルアミン、シクロヘキシルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、エチルメチルアミン、N,N-ジメチルエチレンジアミン、N,N-ジメチル-1,3-プロパンジアミン、N,N-ジメチル-1,4-ブタンジアミン、N,N-ジエチルエチレンジアミン、N,N-ジエチル-1,3-プロパンジアミン、N,N-ジエチル-1,4-ブタンジアミン、N,N,N'-トリメチルエチレンジアミン、N,N,N'-トリメチル-1,3-プロパンジアミン、N,N,N'-トリメチル-1,4-ブタンジアミン、N,N-ジメチル-N'-エチルエチレンジアミン、N,N-ジメチル-N'-エチル-1,3-プロパンジアミン、N,N-ジメチル-N'-エチル-1,4-ブタンジアミン、N,N,N'-トリエチルエチレンジアミン、N,N,N'-トリエチル-1,3-プロパンジアミン、N,N,N'-トリエチル-1,4-ブタンジアミン、N,N-ジエチル-N'-メチルエチレンジアミン、N,N-ジエチル-N'-メチル-1,3-プロパンジアミン、N,N-ジエチル-N'-メチル-1,4-ブタンジアミン、N-フェニル-N,N'-ジメチルエチレンジアミン、N-フェニル-N,N'-ジメチル-1,3-プロパンジアミン、N-ベンジル-N,N'-ジメチルエチレンジアミン、N-ベンジル-N,N'-ジメチル-1,3-プロパンジアミン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン-S-オキサイド、チオモルホリン-S-ジオキサイド、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ホモピペラジン、4-ヒドロキシピペリジン、4-メトキシ

ピペリジン、4-メチルピペラジン、4-エチルピペラジン、4-(n-プロピル)ピペラジン、4-(n-ブチル)ピペラジン、4-(t-ブチル)ピペラジン、4-(i-プロピル)ピペラジン、4-シクロブチルピペラジン、4-シクロペンチルピペラジン、4-シクロヘキシルピペラジン、4-シクロヘプチルピペラジン、4-アリルピペラジン、4-プロパルギルピペラジン、4-プレニルピペラジン、4-ゲラニルピペラジン、4-ファルネシルピペラジン、4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン、4-(t-ブチルメチル)ピペラジン、4-ベンジルピペラジン、4-メチルホモピペラジン、4-エチルホモピペラジン、1-(2-アミノエチル)ピロリジン、1-(2-(メチルアミノ)エチル)ピロリジン、1-(3-アミノプロピル)ピロリジン、1-(3-(メチルアミノ)プロピル)ピロリジン、1-(2-アミノエチル)ピペリジン、1-(2-(メチルアミノ)エチル)ピペリジン、1-(3-アミノプロピル)ピペリジン、1-(3-(メチルアミノ)プロピル)ピペリジン、1-(2-アミノエチル)モルホリン、1-(2-(メチルアミノ)エチル)モルホリン、1-(3-アミノプロピル)モルホリン、1-(3-(メチルアミノ)プロピル)モルホリン、1-メチル-4-(2-アミノエチル)ピペラジン、1-メチル-4-(3-アミノプロピル)ピペラジン、1-メチル-4-(3-(メチルアミノ)プロピル)ピペラジン、4-アミノ-1-メチルピペリジン、4-メチルアミノ-1-メチルピペリジン、4-メチルアミノ-1-エチルピペリジン、4-メチルアミノ-1-(n-プロピル)ピペリジン、4-メチルアミノ-1-(n-ブチル)ピペリジン、4-(ジメチルアミノ)ピペリジン、4-(ジエチルアミノ)ピペリジン、4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン、4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン、3-アミノキヌクリジン、3-(メチルアミノ)キヌクリジン、アニリン、N-メチルアニリン、N, N-ジメチル-p-フェニレンジアミン、N, N-ジメチル-m-フェニレンジアミン、N, N, N'-トリメチル-p-フェニレンジアミン、N, N, N'-トリメチル-m-フェニレンジアミン、1-ナフチルアミン、2-ナフチルアミン、ベンジルアミン、N-メチル-ベンジルアミン、2-ピコリルアミン、3-ピコリルアミン、4-ピコリルアミン、N-メチル-2-ピコリルアミン、N-メチル-3-ピコリルアミン、N-メチル

ー4ーピコリルアミンなどが挙げられる

【0086】

塩基としては前記した有機塩基、無機塩基などが挙げられ、好ましくはジイソプロピルエチルアミン、4ージメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ピリジン、2, 6ーアルチジン、水素化ナトリウムなどが用いられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく前記不活性溶媒が挙げられ、好ましくはテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N, Nージメチルホルムアミドなどが用いられる。反応時間は10分から30時間であり好ましくは1から2時間である。反応温度はー78℃から加熱還流の温度であり好ましくはー10℃から50℃である。

【0087】

また一般式 (I V a) で表される化合物は一般式 (I I a) で表される化合物を不活性溶媒中、塩基および銅触媒の存在下、イソシアネートと処理することによっても達成される。イソシアネートは限定しないが例えばエチルイソシアネート、メチルイソシアネート、フェニルイソシアネートなどである。塩基としては前記した有機塩基、無機塩基などが挙げられ、好ましくはジイソプロピルエチルアミン、4ージメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ピリジン、2, 6ーアルチジン、水素化ナトリウムなどが用いられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、前記不活性溶媒が挙げられ、好ましくはテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N, Nージメチルホルム

アミドなどが用いられる。反応時間は10分から30時間であり好ましくは1から2時間である。反応温度はー78℃から加熱還流の温度であり好ましくはー10℃から50℃である。

【0088】

また第A1工程でOR^{3x}, OR^{16x}, OR^{21x}の1つないし2つが保護されていない水酸基の場合は第A3工程でそれらを炭酸エステルへと変換した後、さらに第A4工程でウレタン構造へ変換することも可能である。また、イソシアネートを用いることで水酸基から直接ウレタン構造に変換することが可能である。

【0089】

第A5工程は一般式(Va)で表される化合物を製造する工程である。本工程は一般式(IVa)で表される化合物のウレタン誘導体を不活性溶媒中、以下に示すような脱保護の処理をすることにより達成される。水酸基の保護基を脱保護する反応は、保護基の種類によって異なるが、有機合成化学でよく知られている方法で行われる。

1-エトキシエチル、テトラヒドロピラニル、1-メトキシシクロヘキシル、4-メトキシテトラヒドロピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル-S, S-ジオキシドなどの各水酸基の脱保護は不活性溶媒中、酸処理することにより容易に行われる。酸としては前記したような有機酸、無機酸であり、好ましくは、パラトルエンスルホン酸ピリジニウム、パラトルエンスルホン酸、カンファースルホン酸などがあげられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、好ましくはメタノール、エタノール、イソプロパノール、t-ブタノールなどのアルコール系溶媒でありまたこれらと前記不活性溶媒を混合して用いることもできる。反応時間は10分から10日であり、好ましくは1日から4日である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度で、好ましくは-10℃から50℃である。

また他の保護基としてt-ブチルジメチルシリル、トリエチルシリル、トリメチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジフェニルメチルシリルで保護されている場合の脱保護は、フッ素アニオンあるいは酸処理することにより可能である。フッ素試薬としては、テトラブチルアンモニウムフルオリド、フッ化水素、フッ化カリウム、フッ化水素ピリジニウム、酸としては前記したような有機酸、無機酸であり好ましくは、酢酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸、パラトルエンスルホン酸ピリジニウム、カンファースルホン酸などがあげられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、前記の不活性溶媒が挙げられ、好ましくはテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、水などが用いられる。反応時間は10分から30時間であり好ましくは1から2時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度であり好ましくは-10℃か

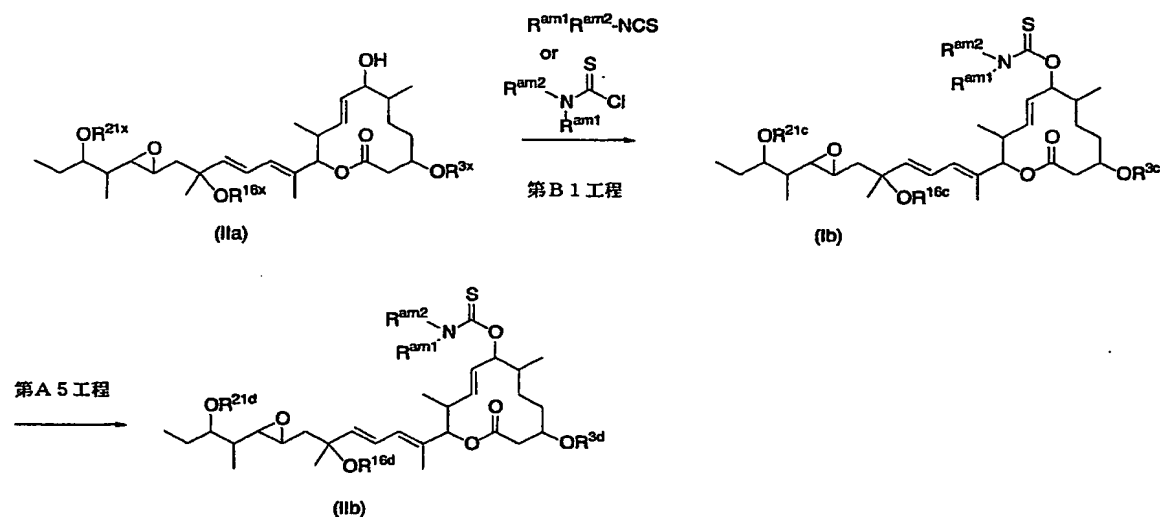
ら 50℃である。

【0090】

B. チオウレタン誘導体の製造法

【0091】

【化56】



【0092】

上記式中 R^{3x} , R^{16x} , R^{21x} は水素原子または保護基を示す。 R^{3x} , R^{16x} , R^{21x} は同時に水素原子を示さない。

上記式中 R^{3c} , R^{16c} , R^{21c} は水素原子または保護基あるいは式 $R^{am1}R^{am2}N-C(=S)-$ で表される基を示す。 R^{3c} , R^{16c} , R^{21c} は同時に水素原子を示さない。
 上記式中 R^{3d} , R^{16d} , R^{21d} は水素原子または式 $R^{am1}R^{am2}N-C(=S)-$ で表される基を示す。

R^{am1} および R^{am2} は同一または異なって a) 水素原子、b) 置換基を有しているても良い C_{1-22} アルキル基、c) 置換基を有しているても良い不飽和 C_{2-22} アルキル基、d) 置換基を有しているても良い C_{6-14} アリール基、e) 置換基を有しているても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、f) 置換基を有しているても良い C_{7-22} アラルキル基、g) 置換基を有しているても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアララルキル基、h) 置換基を有しているても良い C_{3-14} シクロアルキル基、i) 置換基を有しているても良い 3 ないし 14 員環非芳香族複素環式基を表すかまたは j) R

am1およびR am2が一緒になって置換基を有していても良い3ないし14員環非芳香族複素環式基を示す。

【0093】

第B1工程はイソシアネートに替えてイソチオシアネートまたはチオカルバモイルクロリドを用いることによって、一般式(I b)で表される化合物を合成する工程である。一般式(II a)で表される化合物を不活性溶媒中、塩基またはビス(トリブチルチン)オキサイドの存在下、イソチオシアネートまたはチオカルバモイルクロリドと処理することによって達成される。用いるイソチオシアネートは限定しないが例えばエチルイソチオシアネート、メチルイソチオシアネート、フェニルイソチオシアネート、ベンジルイソチオシアネート、アリルイソチオシアネートなどである。用いるチオカルバモイルクロリドは限定しないが例えばN,N-ジメチルチオカルバモイルクロリド、N-フェニル-N-メチルチオカルバモイルクロリドなどである。塩基としては前記した有機塩基、無機塩基などが挙げられ、好ましくはジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ピリジン、2,6-ルチジン、水素化ナトリウムなどが用いられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、前記不活性溶媒が挙げられ、好ましくはテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド、トルエンなどが用い

られる。反応時間は10分から72時間であり好ましくは1から24時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度であり好ましくは-10℃から70℃である。

【0094】

また第A1工程でOR^{3x}、OR^{16x}、OR^{21x}の1つないし2つが保護されていない水酸基の場合は第B1工程でそれらをチオカルバモイルオキシ基へ変換することも可能である。

【0095】

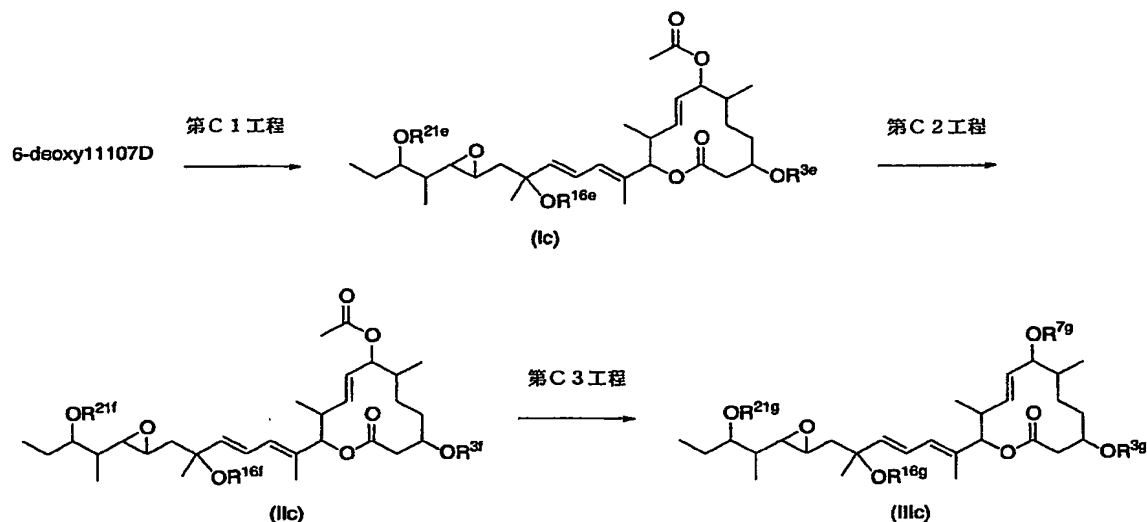
一般式(I b)は第A5工程によって一般式(II b)で表されるチオウレタン化合物に変換される。

【0096】

C. エーテル誘導体の製造法

【0097】

【化57】



【0098】

上記式中R^{3e}, R^{16e}, R^{21e}は水素原子または保護基を示す。R^{3e}, R^{16e}, R^{21e}は同時に水素原子を示さず、少なくとも一つは水素原子を示す。上記式中R^{3f}, R^{16f}, R^{21f}は水素原子あるいは置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルキル基を示す。上記式中R^{3g}, R^{16g}, R^{21g}は水素原子またはアルキル基あるいはカルバモイル基を示し、R^{7g}はアセチル基またはカルバモイル基を示す。

【0099】

第C1工程は一般式(Ic)で表される化合物を合成する工程である。本工程はA法、第A1工程に相当する反応と同様におこなわれる。ただし保護される水酸基は1ないし2である。

【0100】

第C2工程は一般式(IIc)で表される化合物を合成する工程である。本工程は(Ic)で保護されていない水酸基をアルキル化することにより達成される。

アルキル化は、塩基の存在下、式R^m-Xで表されるアルキル化剤で処理するこ

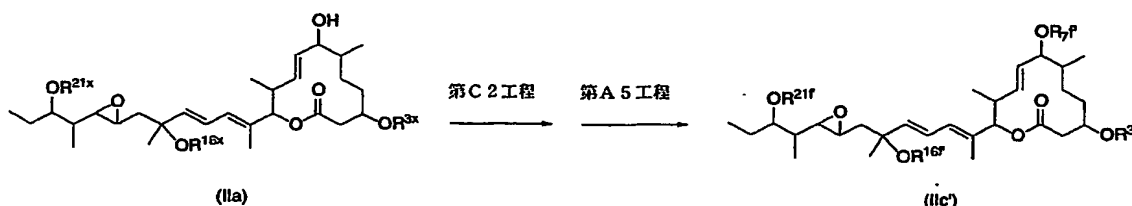
とにより合成することができる。式中、 R^m は置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基を表し、例えばメチル基、エチル基、ベンジル基等を挙げることができる。また、式中、 X は脱離基を表す。脱離基は、例えばクロル基、ブロム基、ヨード基、トリフルオロメタンスルホニル基等を挙げることが出来る。塩基としては前記した有機塩基、無機塩基などが挙げられ、好ましくは水素化ナトリウム、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド、ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、炭酸カリウム、炭酸セシウム、1, 8-ビス（ジメチルアミノ）ナフタレンなどが挙げられる。反応に使用される溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、前記不活性溶媒が挙げられ、好ましくはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、トルエンなどが用いられる。反応時間は 10 分から 30 時間であり好ましくは 1 から 2 時間である。反応温度は -78°C から加熱還流の温度であり、好ましくは -10°C から 70°C である。

【0101】

第 C 3 工程は一般式 (I I I C) で表される化合物を合成する工程である。本工程は所望により第 A 2、第 A 3、第 A 4、第 A 5 工程を行うことで、カルバモイル基及びアルキル基の両方で修飾された化合物を得ることができる。また、第 A 5 工程のみを行うことで、アルキル化のみが行われた化合物を得ることができる。

【0102】

【化 5 8】



【0103】

上記式中 R^{3x} , R^{16x} , R^{21x} は水素原子または保護基を示す。 R^{3x} , R^{16x} , R^{21x} は同時に水素原子を示さない。

上記式中 $R^{3f'}$, $R^{7f'}$, $R^{16f'}$, $R^{21f'}$ は水素原子またはあるいはアルキル基を示す。

【0104】

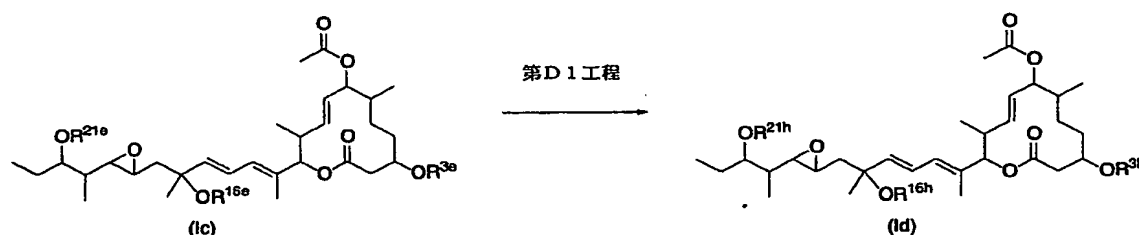
また、一般式 (I Ia) で表される化合物に対して、上記と同様に第 C 2 工程を行った後、第 A 5 工程を行うことで一般式 (I Ic') で表されるエーテル誘導体を得ることができる。

【0105】

D. エステル誘導体の製造法

【0106】

【化59】



【0107】

上記式中 R^{3e} , R^{16e} , R^{21e} は水素原子または保護基を示す。 R^{3e} , R^{16e} , R^{21e} は同時に水素原子を示さず、少なくとも一つは水素原子を示す。上記式中 R^{3h} , R^{16h} , R^{21h} は水素原子または式 R^COCO- で表される基を示す。 R^{3h} , R^{16h} , R^{21h} は同時に水素原子を示さない。

上記式中 R^CO は水素原子、置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルキル基、置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキル基または置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基を示す。

【0108】

第 D 1 工程は第 C 1 工程で合成された一般式 (I c) で表される化合物を原料

として一般式 (I d) で表される化合物を合成する工程である。本工程は (I c) で保護されていない水酸基をエステル化し、次いで保護基を除去することにより達成される。

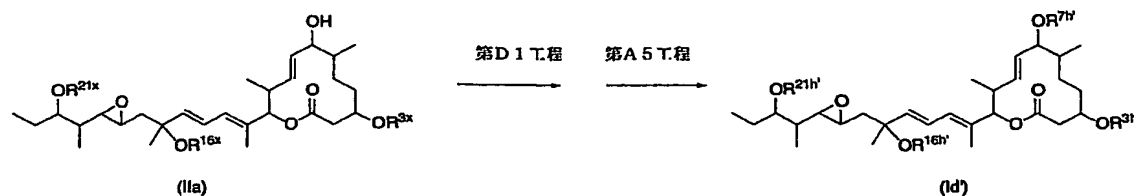
エステル化反応としては酸無水物と塩基、酸ハロゲン化物と塩基、カルボン酸と縮合剤、カルボン酸とトリメチルシリルクロリド、あるいは光延反応などにより行われる。酸無水物としては各種カルボン酸無水物が用いられるが、例えば酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、安息香酸などからなる混合酸無水物、対称型酸無水物、無水コハク酸、無水グルタル酸、無水アジピン酸のような環状酸無水物などであり、酸ハロゲン化物としては各種酸クロリド、酸ブロミドが用いられるが、例えばアセチルクロリド、プロピオニルクロリド、ベンゾイルクロリド、ベンゾイルブロミドなどである。塩基として前記した有機塩基、無機塩基などが挙げられ、好ましくはイミダゾール、4-ジメチルアミノピリジン、ピリジン、水素化ナトリウムである。カルボン酸としては各種カルボン酸が用いられるが、例えば酢酸、プロピオン酸であり、縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、トリフルオロ酢酸無水物、カルボニルジイミダゾール、N, N-ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドなどである。また光延反応ではトリフェニルホスフィン及びジエチルアゾジカルボキシレートあるいはジイソプロピルアゾジカルボキシレート存在下、各種カルボン酸を置換させることができる。各反応に使用される溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、前記不活性溶媒が挙げられ、好ましくはジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフランなどが用いられる。反応時間は10分から30時間であり好ましくは1から2時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度であり好ましくは-10℃から50℃である。

【0109】

次いでこのように合成したエステル誘導体を第A5工程と同様な反応により水酸基の保護基を除去し一般式 (I d) で表される化合物が製造可能である。また6-デオキシ11107Dを原料として第D1工程と同様にエステル化を行い1ないし3つの水酸基をエステル化することも可能である。

【0110】

【化60】



【0111】

上記式中 R^{3x} , R^{16x} , R^{21x} は水素原子または保護基を示す。 R^{3x} , R^{16x} , R^{21x} は同時に水素原子を示さない。

上記式中 $R^{3h'}$, $R^{7h'}$, $R^{16h'}$, $R^{21h'}$ は水素原子または式 $RC(=O)CO-$ で表される基を示す。

上記式中 R^{CO} は水素原子、置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルキル基、置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキル基または置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基を示す。

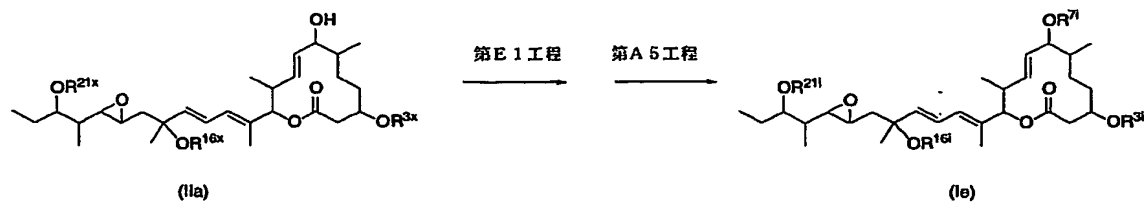
また、一般式 (IIa) で表される化合物に対して、上記と同様に第D1工程を行った後、第A5工程を行うことで一般式 (Id') で表されるエステル誘導体を得ることができる。

【0112】

E. リン酸エステルまたはモノアミドリン酸エステル誘導体の製造法

【0113】

【化61】



【0114】

上記式中 R^{3x} , R^{16x} , R^{21x} は水素原子または保護基を示す。 R^{3x} , R^{16x} , R^{21x}

lxは同時に水素原子を示さない。

上記式中 R^{3i} , R^{7i} , R^{16i} , R^{21i} は水素原子、式 $(R^{am3}O)_2PO-$ 、式 $(R^{am1}R^{am2}N)_2PO-$ または式 $(R^{am1}R^{am2}N)(R^{am3}O)PO-$ で表される基を示す。

上記式中 R^{am1} 、 R^{am2} および R^{am3} は同一または異なって a) 水素原子、b) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、c) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルキル基、d) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、e) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、f) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキル基、g) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、h) 置換基を有していても良い C_{3-14} シクロアルキル基、i) 置換基を有していても良い3ないし14員環非芳香族複素環式基を表すかまたは j) R^{am1} および R^{am2} が一緒になって置換基を有していても良い3ないし14員環非芳香族複素環式基を示す。

【0115】

第E1工程は(I Ia)で表される化合物を原料として一般式(I e)で表される化合物を合成する工程である。本工程は水酸基をリン酸エステル化し、次いで保護基を除去することにより達成される。

リン酸エステル化反応としてはリン酸ハライドと塩基などにより行われる。リン酸ハライドとしては各種用いられるが、例えばジアルコキシホスホリルクロリド、ジフェニルオキシホスホリルクロリド、アルコキシ(N, N-ジ置換アミノ)ホスホリルクロリド、アリルオキシ(N, N-ジ置換アミノ)ホスホリルクロリド、アルコキシ(N-置換アミノ)ホスホリルクロリド、アリルオキシ(N-置換アミノ)ホスホリルクロリドなどである。塩基としては前記した有機塩基、無機塩基などが挙げられ、好ましくはピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、水素化ナトリウム、n-ブチルリチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムである。各反応に使用される溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、前記不活性溶媒が挙げられ、好ましくはジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、アセトン、N, N-ジメチルホルムアミドなどが用いられる。反応時間は1

0分から72時間であり好ましくは1から24時間である。反応温度は -78°C から加熱還流の温度であり好ましくは -10°C から 50°C である。

【0116】

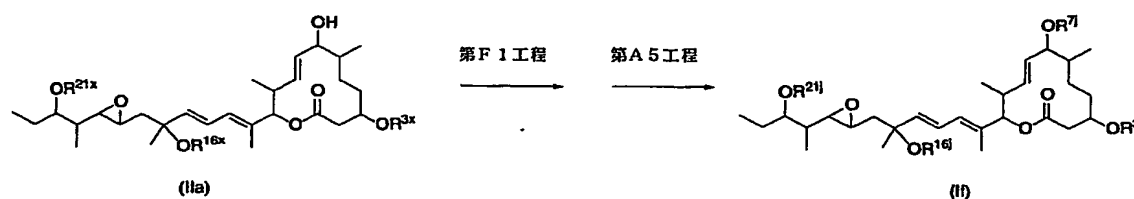
次いでこのように合成したリン酸エステル誘導体を第A5工程と同様な反応により水酸基の保護基を除去し一般式(Ie)で表される化合物が製造可能である。また6-デオキシ11107Dを原料として第E1工程と同様にリン酸エステル化を行い1ないし4つの水酸基をリン酸エステル化することも可能である。

【0117】

F. 硫酸エステルまたはアミド硫酸エステル誘導体の製造法

【0118】

【化62】



【0119】

上記式中 R^{3x} , R^{16x} , R^{21x} は水素原子または保護基を示す。 R^{3x} , R^{16x} , R^{21x} は同時に水素原子を示さない。

上記式中 R^{3j} , R^{7j} , R^{16j} , R^{21j} は水素原子、式 $R^{am1}R^{am2}N-SO_2-$ 、または式 $R^{am3}O-SO_2-$ で表される基を示す。

上記式中 R^{am1} 、 R^{am2} および R^{am3} は前記定義と同じ基を示す。

【0120】

第F1工程は(IIa)で表される化合物を原料として一般式(If)で表される化合物を合成する工程である。本工程は水酸基を硫酸エステル化し、次いで保護基を除去することにより達成される。

硫酸エステル化反応としては硫酸ハライドと塩基などにより行われる。硫酸ハライドとしては各種用いられるが、例えばアルコキシスルホニルクロリド、N,N-ジ置換スルファモイルクロリドなどである。塩基として前記した有機塩基、無機塩基などが挙げられ、好ましくはピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、

トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、水素化ナトリウム、*n*-ブチルリチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムである。各反応に使用される溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、前記不活性溶媒が挙げられ、好ましくはジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、アセトン、*N,N*-ジメチルホルムアミドなどが用いられる。反応時間は10分から72時間であり好ましくは1から24時間である。反応温度は -78°C から加熱還流の温度であり好ましくは -10°C から 50°C である。

【0121】

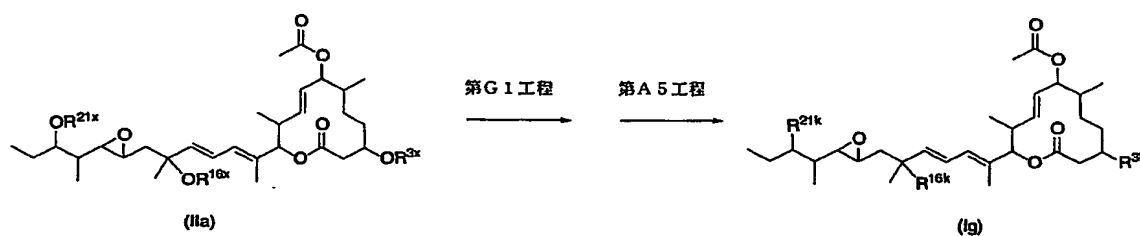
次いでこのように合成した硫酸エステル誘導体を第A5工程と同様な反応により水酸基の保護基を除去し一般式(I f)で表される化合物が製造可能である。また6-デオキシ11107Dを原料として第F1工程と同様に硫酸エステル化を行い1ないし4つの水酸基を硫酸エステル化することも可能である。

【0122】

G. ハロゲン誘導体の製造法

【0123】

【化63】



【0124】

上記式中 R^{3x} , R^{16x} , R^{21x} は水素原子または保護基を示す。 R^{3x} , R^{16x} , R^{21x} は同時に水素原子を示さない。

上記式中 R^{3k} , R^{16k} , R^{21k} は水酸基またはハロゲン原子を示す。

【0125】

第G1工程は(IIa)で表される化合物を原料として一般式(I g)で表される化合物を合成する工程である。本工程は水酸基をハロゲン化し、次いで保護基を除去することにより達成される。

ハロゲン化反応は、例えば三フッ化ジエチルアミノ硫黄 (DAST) やトリフェニルホスフィンと塩基存在下、四臭化炭素、臭素、三臭化リン、ヨウ素や四塩化炭素と処理することで行うことができる。塩基としては一般的な有機塩基、無機塩基、例えば、ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ピリジン、2,6-ルチジン、水素化ナトリウムなどが挙げられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミドなどが挙げられる。反応時間は10分から30時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度である。

【0126】

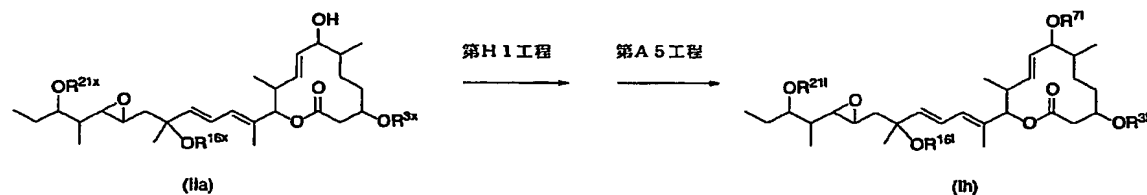
次いでこのように合成したハロゲン誘導体を第A5工程と同様な反応により水酸基の保護基を除去し一般式 (I g) で表される化合物が製造可能である。

【0127】

H. スルホン酸エステル誘導体の製造法

【0128】

【化64】



【0129】

上記式中R^{3x}, R^{16x}, R^{21x}は水素原子または保護基を示す。R^{3x}, R^{16x}, R^{21x}は同時に水素原子を示さない。

上記式中R³¹, R⁷¹, R¹⁶¹, R²¹¹は水素原子またはR^{N3}SO₂-で表される基を示す。

上記式中R^{N3}は前記定義と同じ基を示す。

【0130】

第H1工程は (IIa) で表される化合物を原料として一般式 (IIh) で表される化合物を合成する工程である。本工程は水酸基をスルホン化し、次いで保護

基を除去することにより達成される。

スルホニル化反応は、適当な塩基存在下例えばパラトルエンスルホニルクロリド、メタンスルホニルクロリド、ベンゼンスルホニルクロリドを作用させることで行うことができる。塩基としては一般的な有機塩基、無機塩基、例えば、ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ピリジン、2,6-ルチジン、水素化ナトリウムなどが挙げられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、たとえばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミドなどが挙げら

れる。反応時間は10分から30時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度である。

【0131】

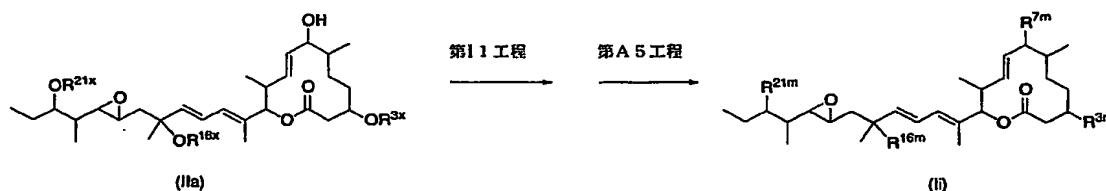
次いでこのように合成したスルホン酸エステル誘導体を第A5工程と同様な反応により水酸基の保護基を除去し一般式(Ih)で表される化合物が製造可能である。また6-デオキシ11107Dを原料として第H1工程と同様にスルホニル化を行い1ないし4つの水酸基をスルホニル化することも可能である。

【0132】

I. アミン誘導体の製造法

【0133】

【化65】



【0134】

上記式中 R^{3x} , R^{16x} , R^{21x} は水素原子または保護基を示す。 R^{3x} , R^{16x} , R^{21x} は同時に水素原子を示さない。

上記式中 R^{3m} , R^{7m} , R^{16m} , R^{21m} は水酸基または式 $R^{N1}R^{N2}N-$ で表される基を示す。

上記式中 R^{N1} および R^{N2} は前記定義と同じ基を示す。

【0135】

第 I 1 工程は (I I a) で表される化合物を原料として一般式 (I i) で表される化合物を合成する工程である。本工程は水酸基を直接、あるいは脱離性のよい基に変換した後、アジドに変換し、アミンへと還元し、次いで保護基を除去するか、または水酸基を脱離性のよい基に変換した後、アミノ化し、次いで保護基を除去することにより達成される。

水酸基をアジドへと変換する場合は 1) DPPA、ジエチルアゾジカルボキシレートとトリフェニルホスフィン、2) DPPA と DBU、3) アジ化水素、ジエチルアゾジカルボキシレートとトリフェニルホスフィン、4) DPPA、テトラメチルアゾジカルボキサミド (TMAD) とトリブチルホスフィン、5) 塩基存在下アジ化ナトリウムなどを使用することができる。塩基としては前記した有機塩基、無機塩基などが挙げられ、好ましくはジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ピリジン、2, 6-ルチジン、水素化ナトリウムなどが用いられる。またはパラジウム触媒存在下アジ化ナトリウムで処理する。パラジウム触媒としては、 $Pd(PPh_3)_4$ などが挙げられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミド、トルエン、ベンゼンなどが挙げられる。反応時間は 10 分から 30 時間である。反応温度は $-78^{\circ}C$ から加熱還流の温度である。

アジドからアミンへの還元は、トリフェニルホスフィン、水素化リチウムアルミニウムなどを用いることで行うことができる。または水素雰囲気下、パラジウム炭素、Lindlar 触媒等の触媒を用いることでも行うことができる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、たとえばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エタノールなどが挙げられる。反応時間は 10 分から 30 時間である。反応温度は $-78^{\circ}C$ から加熱還流の温度である。

水酸基の脱離性のよい基への変換は、前記 G 1 工程 (ハロゲン化) または H 1 工程 (スルホニル化) に準じて行うことができる。脱離性のよい基は、例えばクロ

ル基、ブロム基、ヨード基、メタンスルホニル基、パラトルエンスルホニル基である。

アミノ化は、不活性溶媒中、塩基存在下アミンと処理することにより達成される。

使用されるアミンは例えば、メチルアミン、エチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミンなどが挙げられる。塩基としては前記した有機塩基、無機塩基などが挙げられ、好ましくはジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ピリジン、2, 6-ルチジン、水素化ナトリウムなどが用いられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく前記不活性溶媒が挙げられる。好ましくはテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミドなどが用いられる。反

応時間は10分から30時間であり好ましくは1から2時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度であり好ましくは-10℃から50℃である。

【0136】

次いでこのように合成したアミン誘導体を第A5工程と同様な反応により水酸基の保護基を除去し一般式(I i)で表される化合物が製造可能である。また6-デオキシ11107Dを原料として第I1工程と同様にアミノ化を行い1ないし4つの水酸基をアミノ化することも可能である。

【0137】

また、一般式(I i)で表される化合物のアミノ基に対し、有機合成化学でよく知られている方法および上述の方法により、アルキル化、アシル化、カルバモイル化、スルホニル化することで一般式(I)で表される化合物を製造することができる。

【0138】

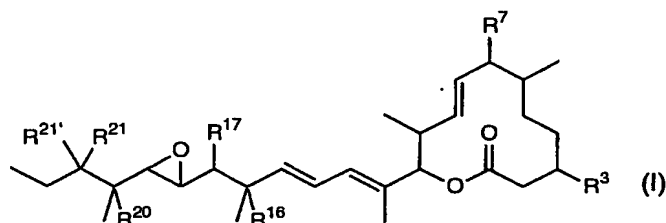
反応終了後、各反応の目的物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、不溶物が存在する場合は、適宜濾去して溶媒を減圧留去することによって、または反応混合物を酢酸エチルのような有機溶媒で希釈しこれを水洗し、有機層を無水硫酸マグネシウムなどで乾燥した後溶媒を留去することにより得ること

ができ、必要ならば常法、例えばカラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィーまたは再結晶等でさらに精製することができる。

【0139】

式 (I) で表される化合物は、単離・精製した6-デオキシ11107D及び6-デオキシ11107D類縁体から、一般的な有機合成手段を用いて合成することができる。代表的な、A. ウレタン誘導体、B. チオウレタン誘導体、C. エーテル誘導体、D. エステル誘導体、E. リン酸エステルまたはモノアミド硫酸エステル誘導体、F. 硫酸エステルまたはアミド硫酸エステル誘導体、G. ハロゲン誘導体、H. スルホン酸エステル誘導体、I. アミン誘導体は、上述した第1A工程の水酸基を保護する工程の条件を変えることにより、上述した方法により製造することができる。

【化66】



【0140】

4. 活性物質の利用法

本化合物は、遺伝子発現制御が有効な疾患、VEGF産生抑制作用が有効な疾患、及び、血管新生阻害作用が有効な疾患に対して、予防・治療剤として有効である。「予防・治療」とは、予防もしくは治療又はそれらの両方を指す。本化合物は、より具体的には、抗癌剤として、特に固形腫瘍に対する抗癌剤・癌転移抑制剤として有効である。固形腫瘍としては、例えば膵臓癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍、頭頸部癌、食道癌、皮膚癌、肝癌、子宮癌、子宮頸癌、膀胱癌、甲状腺癌、精巣腫瘍、絨毛癌、骨肉腫、軟部組織肉腫、及び卵巣癌が挙げられる。また、白血病に対する抗がん剤としても有効である。さらに、血管腫治療剤としても有効である。またVEGF産生阻害作用に基づく、糖尿病性網

膜症治療剤、リウマチ性関節炎治療剤、血管腫治療剤として有効である。これ以外にも、変形性関節炎、乾せん、遅延性過敏反応からなる炎症性疾患、アテローム性動脈硬化症に対する治療剤としても有効である。

該化合物を、注射剤として調製する場合は、主薬に必要によりpH調整剤、緩衝剤、安定化剤、可溶化剤などを添加し、常法により皮下、筋肉内、関節内、静脈内用注射剤とする。

該化合物を各種疾患治療・予防剤として投与する場合、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤などとして経口的に投与してもよいし、また噴霧剤、坐剤、注射剤、外用剤、点滴剤として非経口的に投与してもよい。投与量は症状の程度、年齢、肝疾患の種類などにより著しく異なるが、通常成人1日当たり約 0.1 mg~100 mg を1日1~数回にわけて投与する。

製剤化の際は通常の製剤担体を用い、常法により製造する。すなわち、経口用固形製剤を調製する場合は、主薬に賦形剤、更に必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤などとする。これらの錠剤、顆粒剤には糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることは勿論差し支えない。

【0141】

【実施例】

以下の実施例に6-デオキシ11107Bの製造方法（実施例1~4）、6-デオキシ11107Bから6-デオキシ11107Dへの微生物変換反応（実施例5~11）、6-デオキシ11107D類縁体（実施例12~17）及び6-デオキシ11107D誘導体（実施例18~29）について更に具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0142】

【実施例1】Mer-11107の変異株の取得

本発明は、ストレプトマイセス・エスピー・エムイーアール・11107 (*Streptomyces* sp. Mer-11107、受託番号 FERM BP-7812) をトリス・マレイン酸緩衝液 (pH 6.0) 中でN-メチル-N'-ニトロソ-N-ニトロソグアニジンによる変異処理 (100 μ g/ml、

28℃、1時間)を行い、次いでイースト・麦芽寒天培地上に塗抹し、胞子を形成させた。得られた胞子を分取し、その一部を希釈してイースト・麦芽寒天培地上に塗抹し、コロニーを形成させた。各コロニーから菌体を分取し、2mlの種母培地(グルコース2%、大豆粉(エスサンミート、味の素社製)1%、酵母エキス(オリエンタル酵母工業社製)0.5%、塩化ナトリウム0.25%、炭酸カルシウム0.32%、pH6.8)を入れた15ml試験管に接種し、25℃で2日間振とう培養機上で培養した。さらに種母培養液の0.5ml(残りは凍結保存した)を2mlの生産培地(可溶性澱粉7%、グルテンミール0.8%、ファルマメディア0.8%、炭酸カルシウム0.1%、pH7.5)を入れた15ml試験管に植え継ぎ、25℃で4日間振とう培養機上で培養した。培養液を酢酸エチルで抽出し、TLC(Merck 5717、アセトン:トルエン=1:1、リンモリブデン酸発色)で分析し、11107B(Rf:約0.5)以外のスポットが現れる株、A-1543株を選択した。この菌株は、独立行政法人産業技術総合研究所、特許生物寄託センターにFERM P-18942として寄託されている。

【0143】

[実施例2] A-1543の培養

あらかじめ凍結保存しておいたA-1543の種母を融解し、そのうち0.2mlを20mlの種母培地(グルコース2%、大豆粉(エスサンミート、味の素社製)1%、酵母エキス(オリエンタル酵母工業社製)0.5%、塩化ナトリウム0.25%、炭酸カルシウム0.32%、pH6.8)を入れた250ml容の三角フラスコに接種し、25℃で3日間振とう培養機上で培養した。さらに種母培養液0.6mlを60mlの生産培地(可溶性澱粉5%、グルテンミール1%、ファルマメディア2%、炭酸カルシウム0.1%、pH7.5)に植え継ぎ、25℃で5日間振とう培養機上で培養した。

【0144】

[実施例3] 6-デオキシ11107B、6-デオキシ11107BIの精製

培養液(1.2リットル)を遠心分離機を用いてろ液と菌体に分離した。上清は酢酸エチル(1.2リットル)にて抽出した。菌体はアセトン(500ml)

で抽出後、ろ過してアセトン抽出液を得た。アセトン抽出液を減圧下でアセトンを留去した後、酢酸エチル（1リットル）で抽出した。それぞれの酢酸エチル層を水洗し、無水硫酸ナトリウムにて脱水乾燥後、合わせて減圧下で濃縮し、531mgの粗活性画分を得た。この粗活性画分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Kiesel gel 60, 25g）に付し、トルエン（50ml）で洗浄した後、トルエンおよび酢酸エチル（3：1；v／v）の混合溶液（300ml）で溶出し、6-デオキシ11107Bを含む粗活性画分を161mg、6-デオキシ11107BIを含む粗活性画分を34mg得た。得られた6-デオキシ11107Bを含む粗活性画分を下記分取条件（A1）で分取高速液体クロマトグラフィー（HPLC）に付し、溶出される6-デオキシ11107B画分を得た後、溶媒を留去することにより、6-デオキシ11107Bを118.8mg得た。同様に6-デオキシ11107BIを含む粗活性画分についても下記分取条件（A2）でHPLCにて分画した後、溶媒を留去することにより、6-デオキシ11107BIを11.0mg得た。

【0145】

HPLC分取条件（A1）

カラム：CAPCELL PAK C18 UG120, $\phi 30 \times 250$ mm（資生堂社製）

流速：20ml／分

検出：240nm

溶出液：アセトニトリル／水（60：40, v／v）アイソクラティック

【0146】

HPLC分取条件（A2）

カラム：CAPCELL PAK C18 UG120, $\phi 30 \times 250$ mm（資生堂社製）

流速：20ml／分

検出：240nm

溶出液：アセトニトリル／水（65：35, v／v）アイソクラティック

【0147】

下記のHPLC分析条件にて分析を行った場合の上記化合物の保持時間を示す。

HPLC分析条件 (a)

カラム: CAPCELL PAK C18 SG120, $\phi 4.6 \times 250$ mm

(資生堂社製)

温度: 40℃

流速: 1 ml/分

検出: 240 nm

溶出液: アセトニトリル/水 (60:40, v/v) アイソクラティック

保持時間:

6-デオキシ11107B: 12.0分

6-デオキシ11107BI: 26.4分

【0148】

[実施例4] 6-デオキシ11107Bの理化学的性質

6-デオキシ11107Bの理化学的性質を以下に示した。6-デオキシ11107Bは式 (XVI'') で表わされる構造であることが決定された。

1. 性状: 無色粉末

2. 分子量: 520, ESI-MS 543 ($M+Na$)⁺, ESI-MS 519 ($M-H$)⁻

3. 溶解性: ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶

4. 呈色反応: ヨード、硫酸に陽性

5. 紫外線吸収スペクトル (メタノール、極大値) nm: 240 (ϵ 33500)

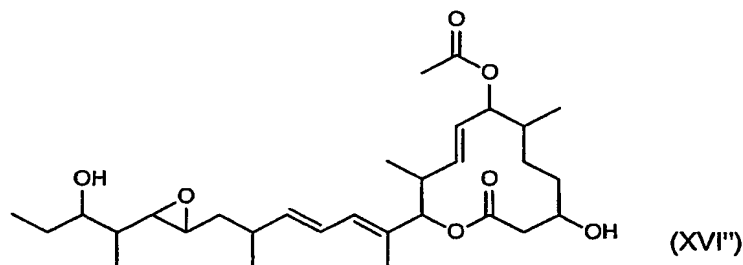
6. 赤外線吸収スペクトル (KBr) cm^{-1} : 3449, 2965, 1734, 1456, 1372, 1242, 1170

7. 1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 400 MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):

0.87 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 0.90 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 0.94 (3H, d, $J=7.3$ Hz), 0.97 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.08 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.17-1.21 (1H,

m), 1.24-1.36 (2H, m), 1.42-1.52 (3H, m), 1.61-1.66 (3H, m), 1.74 (3H, d, $J=1.1$ Hz), 1.89-1.96 (1H, m), 2.00 (3H, s), 2.41-2.47 (1H, m), 2.43 (1H, dd, $J=5.5, 13.9$ Hz), 2.51-2.58 (1H, m), 2.56 (1H, dd, $J=3.7, 13.9$ Hz), 2.65 (1H, dd, $J=2.2, 8.1$ Hz), 2.72 (1H, dt, $J=2.2, 5.9$ Hz), 3.51 (1H, dt, $J=4.4, 8.4$ Hz), 3.75-3.80 (1H, m), 4.91 (1H, dd, $J=8.8, 10.6$ Hz), 5.00 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 5.42 (1H, dd, $J=9.2$ Hz, 15.0 Hz), 5.49 (1H, dd, $J=9.2, 15.0$ Hz), 5.65 (1H, dd, $J=8.4, 15.0$ Hz), 6.08 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 6.32 (1H, dd, $J=10.6, 15.0$ Hz)

【化67】



【0149】

【実施例5】6-デオキシ11107BIの理化学的性質

6-デオキシ11107BIの理化学的性質を以下に示した。6-デオキシ11107BIは下記で表わされる構造であることが決定された。

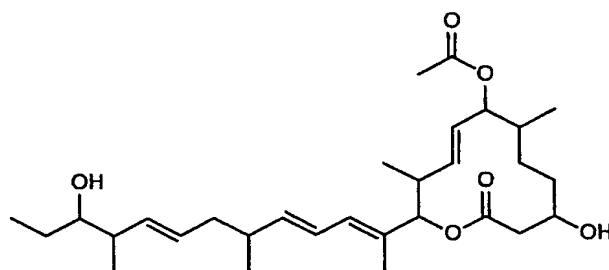
1. 分子量: 504, ESI-MS 527 ($M+Na$)⁺, ESI-MS 503 ($M-H$)⁻

2. 1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 400 MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):

0.86 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 0.92 (3H, t, $J=7.3$ Hz)

), 0.97 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 0.98 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.01 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.25–1.35 (3H, m), 1.53–1.61 (3H, m), 1.72 (3H, d, $J=0.7$ Hz), 1.89–1.95 (1H, m), 2.00 (3H, s), 2.02–2.05 (2H, m), 2.10 (1H, dd, $J=7.0, 14.3$ Hz), 2.27–2.31 (1H, m), 2.43 (1H, dd, $J=5.1, 13.9$ Hz), 2.50–2.56 (1H, m), 2.56 (1H, dd, $J=3.3, 13.9$ Hz), 3.18 (1H, dt, $J=3.3, 8.8$ Hz), 3.75–3.80 (1H, m), 4.91 (1H, overlapped with D₂O), 5.00 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 5.32 (1H, dd, $J=7.3, 15.4$ Hz), 5.38 (1H, dd, $J=6.2, 15.4$ Hz), 5.41 (1H, dd, $J=9.2, 15.0$ Hz), 5.49 (1H, dd, $J=9.2, 15.4$ Hz), 5.64 (1H, dd, $J=7.7, 15.0$ Hz), 6.06 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6.21 (1H, dd, $J=9.9, 15.0$ Hz)

【化68】



【0150】

〔実施例6〕 6-デオキシ11107Bから6-デオキシ11107Dへの変換菌株の収得

土壌から分離された菌株の斜面培地（イースト・麦芽寒天培地）から1白金耳を20mlの種母培地（可溶性澱粉2.4%、グルコース0.1%、大豆粉（エスサンミート、味の素社製）0.5%、牛肉エキス（Difco社製）0.3%、酵母エキス（Difco社製）0.5%、トリプトン・ペプトン（Dif

f c o 社製) 0.5%、炭酸カルシウム 0.4%) を入れた 250 ml 容の三角フラスコに接種し、28℃で3日間振とう培養機上で培養して種母培養液を得た。さらに種母培養液 0.6 ml を 60 ml の生産培地 (馬鈴薯澱粉 2%、グルコース 2%、大豆粉 (エスサンミート、味の素社製) 2%、酵母エキス 0.5%、塩化ナトリウム 0.25%、炭酸カルシウム 0.32%、硫酸銅 0.0005%、塩化マンガン 0.0005%、硫酸亜鉛 0.0005%、pH 7.4) の入った 500 ml 容の三角フラスコに植え継ぎ、28℃で4日間振とう培養機上で培養した。得られた培養液 2 ml を 15 ml 試験管に分注し、3000 rpm、5分間の遠心分離によって集菌し、50 mM リン酸緩衝液 (pH 6) 2 ml に懸濁した。次に基質である 6-デオキシ 11107 B を 5 mg/ml ジメチルスルホキシド溶液として調製し、それぞれ 0.04 ml 添加した。添加後 28℃で23時間振とうし、水酸化反応を行った。反応後、HPLC 分析を行い、6-デオキシ 11107 D のピークが現れる株、A-1544 株と A-1545 株の2株を選択した。これらの菌株は、独立行政法人産業技術総合研究所、特許生物寄託センターにそれぞれ FERM P-18943 及び FERM P-18944 として寄託されている。

【0151】

下記の HPLC 分析条件にて分析を行った場合の上記化合物の保持時間を示す。

HPLC 分析条件 (b)

カラム: CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 4.6 × 250 mm
(資生堂社製)

温度: 40℃

流速: 1 ml/分

検出: 240 nm

溶出液: アセトニトリル/水 (50:50, v/v) アイソクラテック

保持時間:

6-デオキシ 11107 B: 27.2 分

6-デオキシ 11107 D: 8.2 分

【0152】

[実施例 7] A-1544 の培養

A-1544 の斜面培地 (イースト・麦芽寒天培地) から 1 白金耳を 25 ml の種母培地 (馬鈴薯澱粉 2 %、グルコース 2 %、大豆粉 (エスサンミート、味の素社製) 2 %、酵母エキス 0.5 %、塩化ナトリウム 0.25 %、炭酸カルシウム 0.32 %、硫酸銅 0.0005 %、塩化マンガン 0.0005 %、硫酸亜鉛 0.0005 %、pH 7.4) を入れた 250 ml 容の三角フラスコに接種し、28℃で3日間振とう培養機上で培養して種母培養液を得た。この培養液 0.75 ml を 2 ml 容のセラムチューブ (住友ベークライト社製) に分注し、同量の 40 % グリセロール水溶液を添加し、攪拌後 -70℃で凍結し、凍結種母を作製した。この凍結種母を融解し、そのうち 0.25 ml を 25 ml の種母培地 (馬鈴薯澱粉 2 %、グルコース 2 %、大豆粉 (エスサンミート、味の素社製) 2 %、酵母エキス 0.5 %、塩化ナトリウム 0.25 %、炭酸カルシウム 0.32 %、硫酸銅 0.0005 %、塩化マンガン 0.0005 %、硫酸亜鉛 0.0005 %、pH 7.4) を入れた 250 ml 容の三角フラスコに接種し、28℃で2日間振とう培養機上で培養して種母培養液を得た。さらに種母培養液 0.25 ml を 25 ml の生産培地 (馬鈴薯澱粉 2 %、グルコース 2 %、大豆粉 (エスサンミート、味の素社製) 2 %、酵母エキス 0.5 %、塩化ナトリウム 0.25 %、炭酸カルシウム 0.32 %、硫酸銅 0.0005 %、塩化マンガン 0.0005 %、硫酸亜鉛 0.0005 %、pH 7.4) の入った 250 ml 容の三角フラスコに植え継ぎ、25℃で4日間振とう培養機上で培養した。

【0153】

[実施例 8] 微生物変換反応による 6-デオキシ 11107D の生産

実施例 7 の方法にて得られた A-1544 株培養液 (25 ml / 250 ml 容三角フラスコ、30 本)、それぞれについて 3000 rpm、10 分間の遠心分離によって集菌し、50 mM リン酸緩衝液 (pH 6) 25 ml に懸濁した。次に基質である 6-デオキシ 11107B を 50 mg / ml ジメチルスルホキシド溶液として調製し、それぞれ 0.25 ml 添加した。添加後、28℃で22時間振とうし、水酸化反応を行った。反応終了後、5000 rpm、20 分間の遠心分離によって、ろ液と菌体に分離した。上清は酢酸エチル (750 ml) にて抽出

した。菌体はアセトン（500ml）で抽出後、ろ過してアセトン抽出液を得た。アセトン抽出液を減圧下でアセトンを留去した後、酢酸エチル（750ml）で抽出した。それぞれの酢酸エチル層を水洗し、無水硫酸ナトリウムにて脱水乾燥後、合わせて減圧下で濃縮し、365mgの粗活性画分を得た。この粗活性画分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Kiesel gel 60, 35g）に付し、トルエン（70ml）で洗浄した後、トルエンおよびアセトン（4：1；v/v）の混液（500ml）、トルエンおよびアセトン（2：1；v/v）の混液（300ml）で溶出し、6-デオキシ11107Dおよび6-デオキシ11107BPを含む粗活性画分を139mg、6-デオキシ11107AVを含む粗活性画分を78mg、6-デオキシ11107D 20-OH、6-デオキシ11107Fを含む粗活性画分を78mg得た。得られた6-デオキシ11107Dおよび6-デオキシ11107BPを含む粗活性画分を下記分取条件（B1）で分取高速液体クロマトグラフィー（HPLC）に付し、溶出される6-デオキシ11107Dおよび6-デオキシ11107BP画分を得た後、溶媒を留去することにより、6-デオキシ11107D（67.0mg）、6-デオキシ11107BP（8.1mg）を得た。同様に6-デオキシ11107AVを含む粗活性画分については上記分取条件（A1）で、6-デオキシ11107D 20-OH、6-デオキシ11107Fを含む粗活性画分については下記分取条件（B2）でHPLCにて分画した後、溶媒を留去することにより、6-デオキシ11107AV（9.3mg）、6-デオキシ11107D 20-OH、（19.9mg）、6-デオキシ11107F（22.1mg）を得た。

【0154】

[実施例9] A-1545株の培養

A-1545の斜面培地（イースト・麦芽寒天培地）から1白金耳を25mlの種母培地（馬鈴薯澱粉2%、グルコース2%、大豆粉（エスサンミート、味の素社製）2%、酵母エキス0.5%、塩化ナトリウム0.25%、炭酸カルシウム0.32%、硫酸銅0.0005%、塩化マンガン0.0005%、硫酸亜鉛0.0005%、pH7.4）を入れた250ml容の三角フラスコに接種し、28℃で3日間振とう培養機上で培養して種母培養液を得た。この培養液0.7

5 ml を 2 ml 容のセラムチューブ（住友ベークライト社製）に分注し、同量の 40% グリセロール水溶液を添加し、攪拌後 -70℃ で凍結し、凍結種母を作製した。この凍結種母を融解し、そのうち 0.25 ml を 25 ml の種母培地（馬鈴薯澱粉 2%、グルコース 2%、大豆粉（エスサンミート、味の素社製）2%、酵母エキス 0.5%、塩化ナトリウム 0.25%、炭酸カルシウム 0.32%、硫酸銅 0.0005%、塩化マンガン 0.0005%、硫酸亜鉛 0.0005%、pH 7.4）を入れた 250 ml 容の三角フラスコに接種し、28℃ で 2 日間振とう培養機上で培養して種母培養液を得た。さらに種母培養液 0.25 ml を 25 ml の生産培地（馬鈴薯澱粉 2%、グルコース 2%、大豆粉（エスサンミート、味の素社製）2%、酵母エキス 0.5%、塩化ナトリウム 0.25%、炭酸カルシウム 0.32%、硫酸銅 0.0005%、塩化マンガン 0.0005%、硫酸亜鉛 0.0005%、pH 7.4）の入った 250 ml 容の三角フラスコに植え継ぎ、25℃ で 4 日間振とう培養機上で培養した。

【0155】

〔実施例 10〕微生物変換反応による 6-デオキシ 11107D の生産

実施例 9 の方法にて得られた A-1545 株培養液（25 ml / 250 ml 容三角フラスコ、40 本）、それぞれについて 3000 rpm、10 分間の遠心分離によって集菌し、50 mM リン酸緩衝液（pH 6）25 ml に懸濁した。次に基質である 6-デオキシ 11107B を 50 mg / ml ジメチルスルホキシド溶液として調製し、それぞれ 0.25 ml 添加した。添加後、28℃ で 22 時間振とうし、水酸化反応を行った。反応終了後、5000 rpm、20 分間の遠心分離によって、ろ液と菌体に分離した。上清は酢酸エチル（1 リットル）にて抽出した。菌体はアセトン（500 ml）で抽出後、ろ過してアセトン抽出液を得た。アセトン抽出液を減圧下でアセトンを留去した後、酢酸エチル（1 リットル）で抽出した。それぞれの酢酸エチル層を水洗し、無水硫酸ナトリウムにて脱水乾燥後、合わせて減圧下で濃縮し、537 mg の粗活性画分を得た。この粗活性画分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Kiesel gel 60, 50 g）に付し、トルエン（100 ml）で洗浄した後、トルエンおよびアセトン（4:1; v/v）の混液（600 ml）、トルエンおよびアセトン（2:1; v

／v) の混液 (600 ml) で溶出し、6-デオキシ 11107D を含む粗活性画分を 112 mg、6-デオキシ 11107AV を含む粗活性画分を 102 mg、6-デオキシ 11107D 17-0H、6-デオキシ 11107D 17-0H を含む粗活性画分を 47 mg 得た。得られた 6-デオキシ 11107D を含む粗活性画分を下記分取条件 (B1) で分取高速液体クロマトグラフィー (HPLC) に付し、溶出される 6-デオキシ 11107D 画分を得た後、溶媒を留去することにより、6-デオキシ 11107D (67.2 mg) を得た。同様に 6-デオキシ 11107AV を含む粗活性画分については上記分取条件 (A1) で、6-デオキシ 11107D 17-0H、6-デオキシ 11107D 17-0H を含む粗活性画分については下記分取条件 (B2) で HPLC にて分画した後、溶媒を留去することにより、6-デオキシ 11107AV (5.7 mg)、6-デオキシ 11107D 17-0H (5.9 mg)、6-デオキシ 11107D 17-0H (5.9 mg) を得た。

【0156】

HPLC 分取条件 (B1)

カラム: CAPCELL PAK C18 UG120, $\phi 30 \times 250$ mm (資生堂社製)

流速: 20 ml / 分

検出: 240 nm

溶出液: アセトニトリル / 水 (40 : 60, v / v) アイソクラテック

【0157】

HPLC 分取条件 (B2)

カラム: CAPCELL PAK C18 UG120, $\phi 30 \times 250$ mm (資生堂社製)

流速: 20 ml / 分

検出: 240 nm

溶出液: アセトニトリル / 水 (35 : 65, v / v) アイソクラテック

【0158】

下記の HPLC 分析条件にて分析を行った場合の上記化合物の保持時間を示す。

HPLC分析条件 (c)

カラム: CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 4.6 \times 250 mm

(資生堂社製)

温度: 40 $^{\circ}$ C

流速: 1 ml / 分

検出: 240 nm

溶出液: アセトニトリル / 水 (45 : 55, v / v) アイソクラティック

保持時間:

6-デオキシ11107D: 12.5分

類縁体1 (6-デオキシ11107BP): 11.4分

類縁体2 (6-デオキシ11107D 20-OH): 7.3分

類縁体3 (6-デオキシ11107F): 4.6分

類縁体4 (6-デオキシ11107D 17-OH): 7.8分

類縁体5 (6-デオキシ11107D 17-OH): 8.3分

類縁体6 (6-デオキシ11107AV): 17.8分

【0159】

[実施例11] 6-デオキシ11107Dの理化学的性質

6-デオキシ11107Dの理化学的性質を以下に示した。6-デオキシ11107Dは式 (XVII') 表わされる構造であることが決定された。

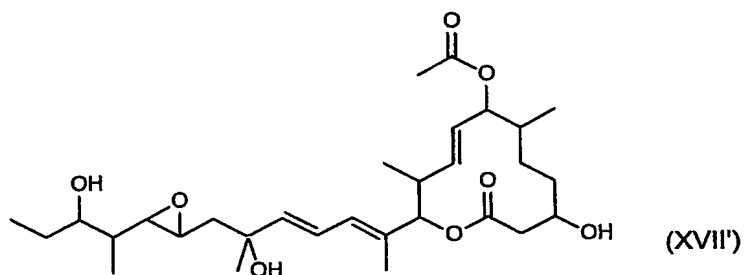
1. 分子量: 536, ESI-MS 559 ($M+Na$)⁺, ESI-MS 535 ($M-H$)⁻

2. 1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 400 MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):

0.87 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 0.90 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 0.94 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.97 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.21-1.26 (1H, m), 1.29-1.37 (3H, m), 1.34 (3H, s), 1.44-1.52 (2H, m), 1.60-1.64 (1H, m), 1.65 (1H, dd, $J=6.2, 13.9$ Hz), 1.77 (3H, d, $J=1.1$ Hz), 1.86 (1H, dd, $J=5.4, 13.9$

Hz), 1.89–1.94 (1H, m), 2.00 (3H, s), 2.43 (1H, dd, $J=5.5, 13.9$ Hz), 2.50–2.60 (1H, m), 2.56 (1H, dd, $J=3.3, 13.9$ Hz), 2.66 (1H, dd, $J=2.2, 7.7$ Hz), 2.89 (1H, dt, $J=2.2, 6.2$ Hz), 3.52 (1H, dt, $J=4.8, 8.4$ Hz), 3.75–3.80 (1H, m), 4.90 (1H, overlapped with D₂O), 5.01 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 5.42 (1H, dd, $J=9.2, 15.0$ Hz), 5.50 (1H, dd, $J=9.2, 15.0$ Hz), 5.86 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 6.13 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 6.52 (1H, dd, $J=11.0, 15.0$ Hz)

【化69】



【0160】

【実施例12】 類縁体1 (6-デオキシ11107BP) の理化学的性質

類縁体1の理化学的性質を以下に示した。類縁体1は下記で表わされる構造であることが決定された。

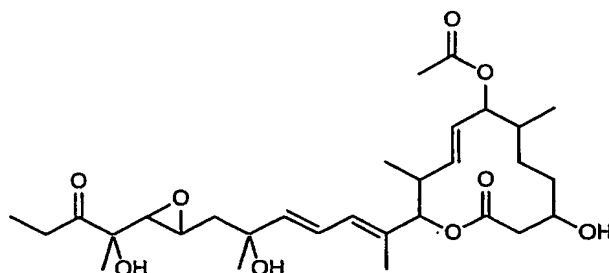
1. 分子量: 550, ESI-MS 573 ($M+Na$)⁺, ESI-MS 49 ($M-H$)⁻

2. ¹H-NMRスペクトル (CD₃OD, 400MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):

0.86 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 0.97 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.01 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.25 (3H, s), 1.29–1.35 (2H, m), 1.34 (3H, s), 1.58–1.65 (2H, m), 1.68 (1H, dd, $J=6.2, 13.9$ Hz), 1.77 (3H,

d, $J=1.1\text{ Hz}$), 1.86 (1H, dd, $J=5.5, 13.9\text{ Hz}$), 1.88-1.93 (1H, m), 2.00 (3H, s), 2.42 (1H, dd, $J=5.1, 14.3\text{ Hz}$), 2.52-2.58 (1H, m), 2.56 (1H, dd, $J=3.3, 14.3\text{ Hz}$), 2.61-2.76 (2H, m), 3.00 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 3.17 (1H, dt, $J=2.2, 5.9\text{ Hz}$), 3.75-3.80 (1H, m), 4.91 (1H, dd, $J=9.2, 10.3\text{ Hz}$), 5.01 (1H, d, $J=10.6\text{ Hz}$), 5.42 (1H, dd, $J=9.2, 15.0\text{ Hz}$), 5.50 (1H, dd, $J=9.2, 15.0\text{ Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=15.4\text{ Hz}$), 6.14 (1H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=11.0, 15.4\text{ Hz}$)

【化70】



【0161】

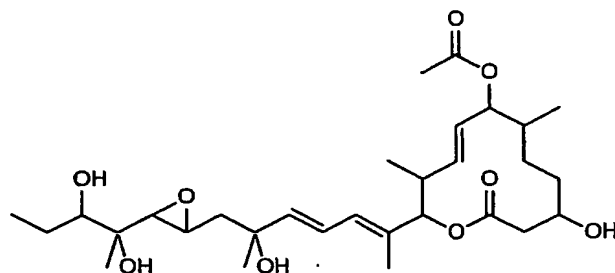
【実施例13】類縁体2 (6-デオキシ11107D 20-OH) の理化学的性質

類縁体2の理化学的性質を以下に示した。類縁体2は下記で表わされる構造であることが決定された。

1. 分子量: 552, ESI-MS 575 ($M+Na$)⁺, ESI-MS 551 ($M-H$)⁻
2. ¹H-NMRスペクトル (CD₃OD, 400MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)) :
0.87 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 0.97 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.01 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.04 (3H, s), 1.25

-1.35 (3H, m), 1.35 (3H, s), 1.55-1.65 (2H, m), 1.69 (1H, dd, $J=5.9, 13.9$ Hz), 1.72-1.77 (1H, m), 1.77 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=5.9, 13.9$ Hz), 1.88-1.95 (1H, m), 2.00 (3H, s), 2.43 (dd, $J=5.4, 13.9$ Hz), 2.50-2.60 (1H, m), 2.56 (1H, dd, $J=3.3, 13.9$ Hz), 2.90 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 3.10 (1H, dt, $J=2.2, 5.9$ Hz), 3.30 (1H, dd, $J=2.0, 10.7$ Hz), 3.75-3.81 (1H, m), 4.71 (1H, dd, $J=9.2, 10.3$ Hz), 5.01 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 5.42 (1H, dd, $J=8.8, 15.0$ Hz), 5.50 (1H, dd, $J=8.9, 15.0$ Hz), 5.87 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 6.13 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6.52 (1H, dd, $J=11.0, 15.4$ Hz)

【化71】



【0162】

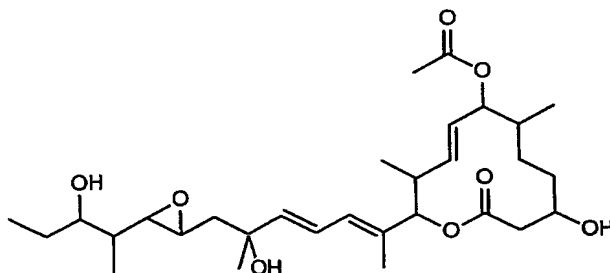
[実施例14] 類縁体3 (6-デオキシ11107F) の理化学的性質

類縁体3の理化学的性質を以下に示した。類縁体3は下記で表わされる構造であることが決定された。

1. 分子量: 494, ESI-MS 517 ($M+Na$)⁺, ESI-MS 493 ($M-H$)⁻
2. ¹H-NMRスペクトル (CD₃OD, 400 MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)) :
0.90 (6H, d, $J=7.0$ Hz), 0.94 (3H, t, $J=7.3$ Hz)

), 1.07 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.21–1.26 (2H, n), 1.27–1.30 (1H, m), 1.34 (3H, s), 1.43–1.54 (2H, m), 1.57–1.68 (3H, m), 1.78 (3H, s), 1.87 (1H, dd, $J=5.1, 13.9$ Hz), 2.42 (1H, dd, $J=5.5, 14.3$ Hz), 2.52–2.58 (1H, m), 2.57 (1H, dd, $J=3.3, 14.3$ Hz), 2.67 (1H, dd, $J=2.2, 8.1$ Hz), 2.89 (1H, dt, $J=2.2, 5.9$ Hz), 3.52 (1H, dt, $J=4.8, 9.2$ Hz), 3.57 (1H, dd, $J=9.5, 9.9$ Hz), 3.73–3.79 (1H, m), 5.02 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 5.31 (1H, dd, $J=9.5, 15.0$ Hz), 5.47 (1H, dd, $J=9.2, 15.0$ Hz), 5.86 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 6.12 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6.53 (1H, dd, $J=11.0, 15.0$ Hz)

【化72】



【0163】

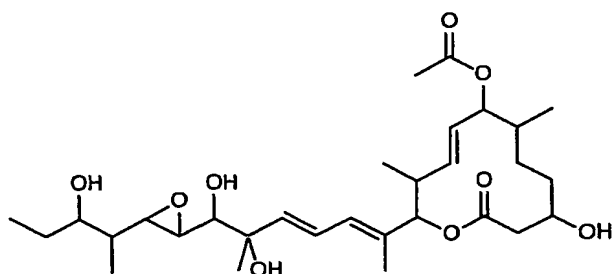
〔実施例15〕類縁体4 (6-デオキシ11107D 17-OH) の理化学的性質

類縁体4の理化学的性質を以下に示した。類縁体4は下記で表わされる構造であることが決定された。

1. 分子量: 552, ESI-MS 575 ($M+Na$)⁺, ESI-MS 551 ($M-H$)⁻
2. ¹H-NMRスペクトル (CD₃OD, 400 MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):

0.87 (3H, d, $J=6.2$ Hz), 0.88 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 0.94 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.97 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.25-1.25 (3H, m), 1.32 (3H, s), 1.44-1.55 (2H, m), 1.57-1.67 (2H, m), 1.77 (3H, s), 1.88-1.95 (1H, m), 2.00 (3H, s), 2.43 (1H, dd, $J=5.5, 13.9$ Hz), 2.57 (1H, dd, $J=3.3, 13.9$ Hz), 2.51-2.61 (1H, m), 2.84 (1H, dd, $J=2.2, 7.7$ Hz), 2.92 (1H, dd, $J=2.2, 6.6$ Hz), 3.12 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 3.54 (1H, dt, $J=4.8, 7.7$ Hz), 3.74-3.81 (1H, m), 4.91 (1H, dd, $J=9.1, 10.3$ Hz), 5.01 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 5.42 (1H, dd, $J=9.1, 14.7$ Hz), 5.50 (1H, dd, $J=8.8, 14.7$ Hz), 5.92 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 6.14 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6.58 (1H, dd, $J=11.0, 15.0$ Hz)

【化73】



【0164】

【実施例16】 類縁体5 (6-デオキシ11107D 17-OH) の理化学的性質

類縁体5の理化学的性質を以下に示した。類縁体5は下記で表わされる構造であることが決定された。なお、本化合物は類縁体4の17位の水酸基の立体異性体である。

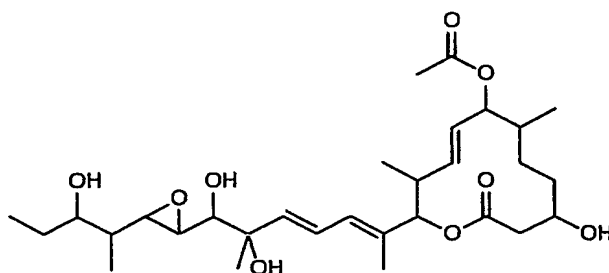
1. 分子量: 552, ESI-MS 575 ($M+Na$)⁺, ESI-MS 5

51 (M-H) -

2. ^1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 400 MHz) : δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)) :

0.87 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 0.89 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 0.94 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.97 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.20-1.40 (3H, m), 1.34 (3H, s), 1.43-1.67 (4H, m), 1.77 (3H, s), 1.87-1.96 (1H, m), 2.00 (3H, s), 2.43 (1H, dd, $J=5.1, 13.9$ Hz), 2.57 (1H, dd, $J=3.3, 13.9$ Hz), 2.54-2.55 (1H, m), 2.93-2.96 (2H, m), 3.44 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 3.52 (1H, dt, $J=4.4, 8.4$ Hz), 3.74-3.81 (1H, m), 4.91 (1H, overlapped with D_2O), 5.01 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 5.42 (1H, dd, $J=8.8, 15.0$ Hz), 5.50 (1H, dd, $J=9.2, 15.0$ Hz), 5.93 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 6.13 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6.59 (1H, dd, $J=11.0, 15.9$ Hz)

【化74】



【0165】

【実施例17】 類縁体6 (6-デオキシ11107AV) の理化学的性質

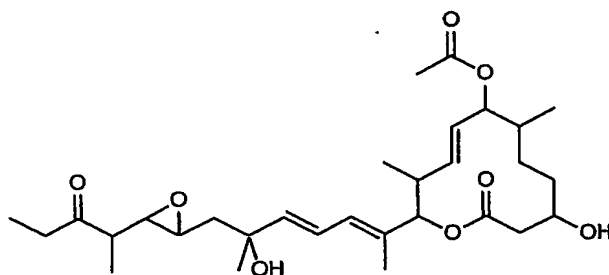
類縁体6の理化学的性質を以下に示した。類縁体6は下記で表わされる構造であることが決定された。

1. 分子量: 534, ESI-MS 557 ($\text{M}+\text{Na}^+$), ESI-MS 533 (M-H) -

2. ^1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 400MHz) : δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)) :

0.87 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 0.97 (3H, d, $J=7.7$ Hz), 0.98 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.07 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.28-1.32 (2H, m), 1.33 (3H, s), 1.58-1.64 (2H, m), 1.63 (1H, dd, $J=6.6, 14.3$ Hz), 1.77 (3H, d, $J=1.1$ Hz), 1.88-1.94 (1H, m), 1.89 (1H, dd, $J=5.1, 14.3$ Hz), 2.28-2.35 (1H, m), 2.42 (1H, dd, $J=5.5, 14.3$ Hz), 2.52-2.63 (4H, m), 2.75 (1H, dd, $J=2.2, 8.4$ Hz), 2.91 (1H, dt, $J=2.2, 6.6$ Hz), 3.75-3.80 (1H, m), 4.91 (1H, dd, $J=8.8, 10.3$ Hz), 5.01 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 5.42 (1H, dd, $J=8.8, 15.0$ Hz), 5.50 (1H, dd, $J=9.2, 15.0$ Hz), 5.86 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 6.13 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6.52 (1H, dd, $J=11.0, 15.4$ Hz)

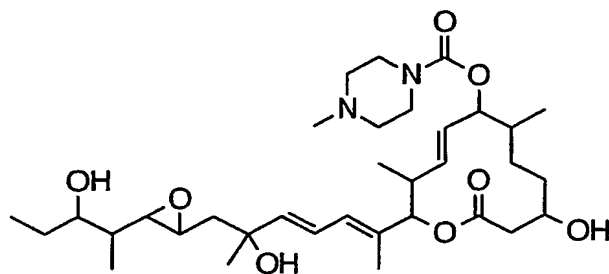
【化75】



【0166】

【実施例18】 (8E, 12E, 14E) - 3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-((4-メチルピペラジーン-1-イル)カルボニル)オキシ-18, 19-エポキシトリコサー-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物18) の製造

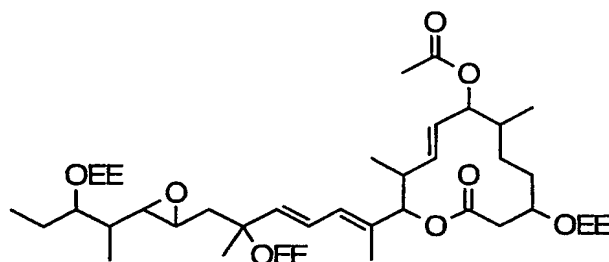
【化76】



【0167】

(1) (8E, 12E, 14E) - 7-アセトキシ-3, 16, 21-トリ (1-エトキシエトキシ) - 6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリドの製造

【化77】



【0168】

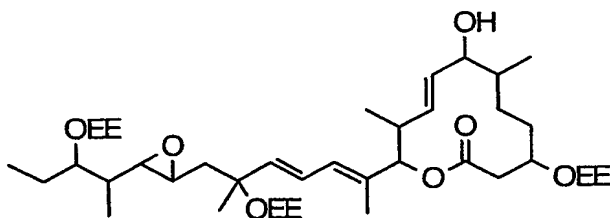
(8E, 12E, 14E) - 7-アセトキシ-3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (6-デオキシ11107D) (129mg, 240 μmol) を塩化メチレン (2mL) に溶解し、エチルビニルエーテル (1.4mL, 14.4mmol) 及びパラトルエンスルホン酸ピリジニウム (19.9mg, 79.2 μmol) を室温に加え、同温にて4.5時間攪拌した。この反応溶液を酢酸エチル (30mL) にて希釈し、精製水 (10mL) および飽和食塩水 (10mL) で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し減圧下濃縮し、表記化合物を混合物 (188mg) として得た。

ESI-MS m/z 775 ($M+Na$)⁺.

【0169】

(2) (8E, 12E, 14E) - 3, 16, 21-トリ (1-エトキシエトキシ) - 7-ヒドロキシ - 6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル - 18, 19-エポキシトリコサ - 8, 12, 14-トリエン - 11-オリドの製造

【化78】



【0170】

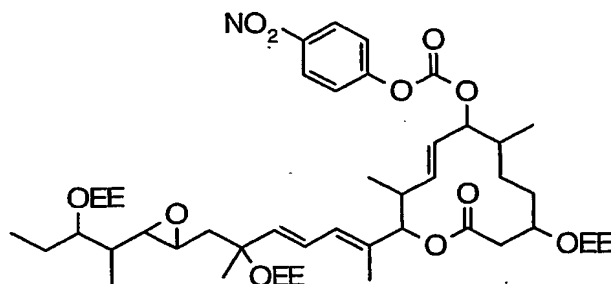
(8E, 12E, 14E) - 7-アセトキシ - 3, 16, 21-トリ (1-エトキシエトキシ) - 6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル - 18, 19-エポキシトリコサ - 8, 12, 14-トリエン - 11-オリドの混合物 (186 mg) をメタノール (2 mL) に溶解し、炭酸カリウム (75.0 mg, 543 μ mol) を加え、室温で3時間攪拌した。この反応溶液を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、飽和食塩水 (10 mL) で2回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後濃縮した。得られた濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MERCK Silica gel 60, 63-200 μ m; ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1 \rightarrow 2:1) にて精製し、表記化合物 (131 mg, 185 μ mol, 78.6%, 2工程) を無色油状物として得た。

ESI-MS m/z 733 ($M+Na$)⁺.

【0171】

(3) (8E, 12E, 14E) - 3, 16, 21-トリ (1-エトキシエトキシ) - 6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル - 7- (4-ニトロフェノキシ) カルボキシ - 18, 19-エポキシトリコサ - 8, 12, 14-トリエン - 11-オリドの製造

【化79】



【0172】

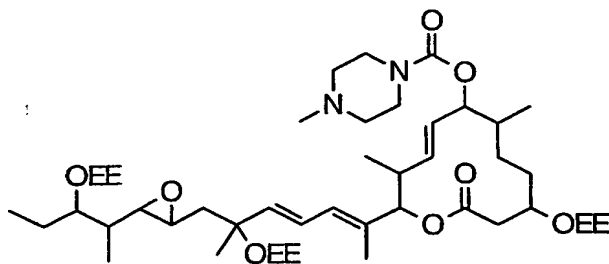
(8E, 12E, 14E) - 3, 16, 21-トリ (1-エトキシエトキシ) - 7-ヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (129mg, 182 μmol) を塩化メチレン (1mL) に溶解し、トリエチルアミン (127 μL , 911 μmol) 及び4-ジメチルアミノピリジン (67.0mg, 548 μmol) を加え、室温で30分撹拌した。これに4-ニトロフェニルクロロホルメイト (112mg, 556 μmol) の塩化メチレン溶液 (1mL) を滴下し、室温で3.5時間撹拌した。反応溶液を酢酸エチル (30mL) にて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10mL)、精製水 (10mL) で2回および飽和食塩水 (10mL) で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後濃縮した。得られた濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MERCK Silica gel 60, 63-200 μm ; ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1 \rightarrow 4:1) にて精製し、表記化合物 (137mg, 156 μmol , 85.8%) を無色油状物として得た。

ESI-MS m/z 898 ($M+Na$)⁺.

【0173】

(4) (8E, 12E, 14E) - 3, 16, 21-トリ (1-エトキシエトキシ) - 6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-((4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル)オキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリドの製造

【化80】



【0174】

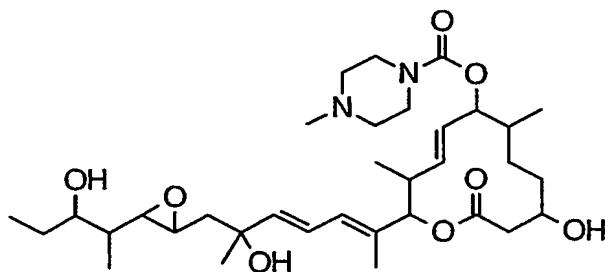
(8E, 12E, 14E) - 3, 16, 21-トリ (1-エトキシエトキシ) - 6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7- (4-ニトロフェノキシ) カルボキシー-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (26.6 mg, 30.4 μmol) をテトラヒドロフラン (0.5 mL) に溶解し、1-メチルピペラジン (4.4 μL) のテトラヒドロフラン溶液 (0.5 mL) を加え、2.5時間室温で攪拌した。この反応溶液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fujishirishia NH Silica gel, 100 μm ; ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) にて精製し、表記化合物 (25.1 mg, 30.0 μmol , 98.7%) を無色油状物として得た。

ESI-MS m/z 837 ($M+H$)⁺.

【0175】

(5) (8E, 12E, 14E) - 3, 16, 21-トリヒドロキシー-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7- ((4-メチルピペラジン-1-イル) カルボニル) オキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物18) の製造

【化 8 1】



【0176】

(8E, 12E, 14E) - 3, 16, 21-トリ (1-エトキシエトキシ) - 6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7- ((4-メチルピペラジニン-1-イル) カルボニル) オキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (25.1 mg, 30.0 μmol) をテトラヒドロフラン:2-メチル-2-プロパノール=1:1の混合溶液 (1 mL) に溶解し、パラトルエンスルホン酸ピリジニウム (23.7 mg, 94.3 μmol) を室温で加えた。同温にて24.5時間攪拌した後さらにパラトルエンスルホン酸ピリジニウム (8.7 mg, 34.6 μmol) を加え4.5時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル (30 mL) にて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (6 mL)、精製水 (6 mL) で2回および飽和食塩水 (6 mL) で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後濃縮した。得られた濃縮物を薄層クロマトグラフィー (Fujishirishia, NH Silica gel Plate, クロロホルム:メタノール=40:1) にて精製し、表記化合物 (12.2 mg, 19.6 μmol , 65.3%) を無色油状物として得た。

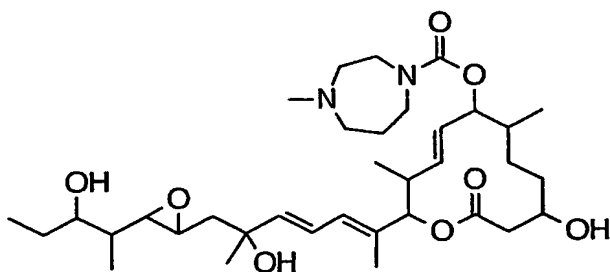
$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm): 0.87 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.99 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.19-1.37 (3H, m), 1.33 (3H, s), 1.40-1.65 (4H, m), 1.65 (1H, dd, $J=5.5, 14.3\text{ Hz}$), 1.77 (3H, d, $J=0.7\text{ Hz}$), 1.86 (1H, dd, $J=5.5, 14$

. 3 Hz), 1.89-1.97 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.35-2.45 (5H, m), 2.53-2.60 (1H, m), 2.56 (1H, dd, J=3.7, 13.9 Hz), 2.66 (1H, dd, J=2.2, 8.1 Hz), 2.88 (1H, dt, J=2.2, 5.5 Hz), 3.42-3.54 (5H, m), 3.74-3.81 (1H, m), 4.79 (1H, dd, J=9.2, 9.2 Hz), 5.01 (1H, d, J=10.6 Hz), 5.44 (1H, dd, J=8.8, 15.0 Hz), 5.50 (1H, dd, J=9.2, 15.0 Hz), 5.86 (1H, d, J=15.0 Hz), 6.12 (1H, d, J=11.0 Hz), 6.52 (1H, dd, J=11.0, 15.0 Hz); ESI-MS m/z 621 (M+H)⁺.

【0177】

[実施例19] (8E, 12E, 14E)-3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-((4-メチルホモピペラジン-1-イル)カルボニル)オキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物19) の製造

【化82】



【0178】

実施例18と同様な方法で表記化合物 (無色油状物) を合成した。

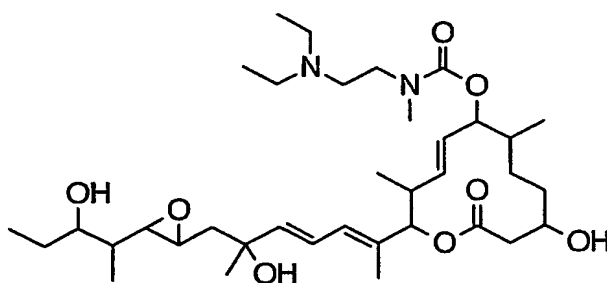
¹H-NMR Spectrum (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 0.87 (3H, d, J=7.0 Hz), 0.89 (3H, d, J=7.0 Hz), 0.93 (3H, t, J=7.3 Hz), 0.98-1.03 (3H, m), 1.20-1.68 (8H, m), 1.33 (3H, s), 1.77 (3H, s), 1.83-1.98 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.42 (1H,

dd, $J=5.5, 13.9\text{ Hz}$), 2.50–2.66 (6H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.2, 7.7\text{ Hz}$), 2.89 (1H, dd, $J=2.2, 6.2\text{ Hz}$), 3.44–3.59 (5H, m), 3.74–3.80 (1H, m), 4.80 (1H, dd, $J=9.2, 9.2\text{ Hz}$), 5.02 (1H, d, $J=10.6\text{ Hz}$), 5.44 (1H, dd, $J=9.2, 15.0\text{ Hz}$), 5.50 (1H, dd, $J=9.2, 15.0\text{ Hz}$), 5.86 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 6.12 (1H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=11.0, 15.0\text{ Hz}$); ESI-MS m/z 635 ($M+H$)⁺.

【0179】

【実施例20】 (8E, 12E, 14E)–3, 16, 21–トリヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–7–N–メチル–N–(2–ジエチルアミノエチル)カルバモイロキシ–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物20) の製造

【化83】



【0180】

実施例18と同様な方法で表記化合物 (無色油状物) を合成した。

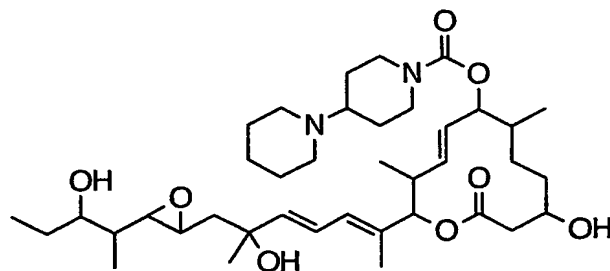
¹H-NMR Spectrum (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.87 (3H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.98–1.11 (9H, m), 1.19–1.68 (8H, m), 1.33 (3H, s), 1.77 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=5.5, 14.3\text{ Hz}$), 1.88–1.98 (1H, m), 2.42 (1H, dd, $J=5.5, 14.3\text{ Hz}$), 2.51–

2.63 (8H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.2, 8.1$ Hz), 2.87-2.95 (4H, m), 3.30-3.39 (2H, m), 3.52 (1H, dt, $J=4.4, 8.8$ Hz), 3.74-3.82 (1H, m), 4.80 (1H, dd, $J=9.2, 9.2$ Hz), 5.01 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 5.44 (1H, dd, $J=9.2, 15.0$ Hz), 5.50 (1H, dd, $J=9.2, 15.0$ Hz), 5.86 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 6.12 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6.52 (1H, dd, $J=11.0, 15.4$ Hz); ESI-MS m/z 651 ($M+H$)⁺.

【0181】

【実施例21】 (8E, 12E, 14E)-3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-((4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)オキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物21) の製造

【化84】



【0182】

実施例18と同様な方法で表記化合物 (無色油状物) を合成した。

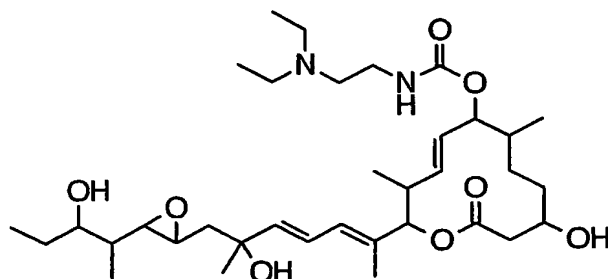
¹H-NMR Spectrum (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.87 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 0.89 (3H, d, $J=7.3$ Hz), 0.93 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.99 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.19-1.67 (16H, m), 1.33 (3H, s), 1.77 (3H, s), 1.82-1.97 (4H, m), 2.42 (1H, dd, $J=5.5, 14.3$ Hz), 2.42-2.61 (7H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.2, 8.1$ Hz), 2.69-2.86 (2H, m), 2.88 (1

H, dt, $J=2.2, 5.9$ Hz), 3.52 (1H, dt, $J=4.8, 8.4$ Hz), 3.73-3.81 (1H, m), 4.12-4.22 (2H, m), 4.77 (1H, dd, $J=9.2, 9.2$ Hz), 5.01 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 5.43 (1H, dd, $J=9.2, 15.0$ Hz), 5.49 (1H, dd, $J=9.2, 15.0$ Hz), 5.86 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 6.12 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6.52 (1H, dd, $J=11.0, 15.0$ Hz); ESI-MS m/z 689 ($M+H$)⁺.

【0183】

[実施例 22] (8E, 12E, 14E)-7-N-(2-ジエチルアミノエチル)カルバモイロキシ-3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物 22) の製造

【化 85】



【0184】

実施例 18 と同様な方法で表記化合物 (無色油状物) を合成した。

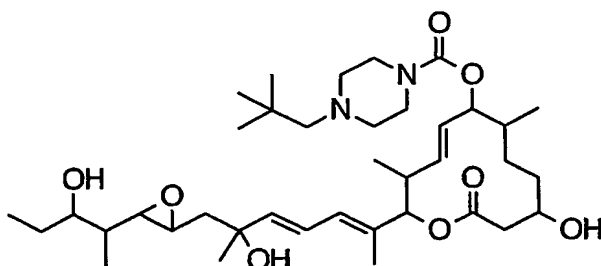
¹H-NMR Spectrum (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 0.87 (3H, d, $J=7.3$ Hz), 0.89 (3H, d, $J=7.3$ Hz), 0.93 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.99 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.05 (6H, t, $J=7.0$ Hz), 1.19-1.65 (7H, m), 1.33 (3H, s), 1.65 (1H, dd, $J=5.5, 13.9$ Hz), 1.76 (3H, s), 1.80-1.90 (1H, m), 1.86 (1H, dd, $J=5.5, 13.9$ Hz), 2.42 (1H, dd, $J=5.1, 13$

. 9 Hz), 2.51-2.59 (4H, m), 2.58 (4H, q, $J=7.0$ Hz), 2.66 (1H, dd, $J=2.2, 7.7$ Hz), 2.89 (1H, dt, $J=2.2, 5.5$ Hz), 3.15-3.20 (2H, m), 3.52 (1H, dt, $J=4.4, 8.4$ Hz), 3.72-3.80 (1H, m), 4.74 (1H, dd, $J=9.5, 9.5$ Hz), 5.01 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 5.41 (1H, dd, $J=9.2, 15.0$ Hz), 5.48 (1H, dd, $J=9.5, 15.0$ Hz), 5.86 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 6.12 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6.52 (1H, dd, $J=11.0, 15.4$ Hz); ESI-MS m/z 637 ($M+H$)⁺.

【0185】

【実施例23】(8E, 12E, 14E)-3, 16, 21-トリヒドロキシー6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-((4-ネオペンチルピペラジーン-1-イル)カルボニル)オキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド(化合物23)の製造

【化86】



【0186】

実施例18と同様な方法で表記化合物(無色油状物)を合成した。

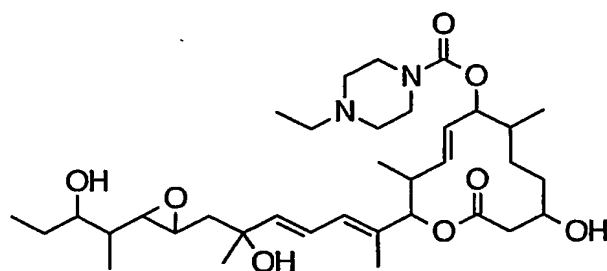
¹H-NMR Spectrum (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 0.85-0.92 (15H, m), 0.94 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 0.99 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.19-1.69 (11H, m), 1.77 (3H, d, $J=0.8$ Hz), 1.86 (1H, dd, $J=5.2, 14.0$ Hz), 1.87-1.97 (1H, m), 2.09 (2H, s), 2.

3.8-2.61 (7H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.4, 8.0$ Hz), 2.89 (1H, dt, $J=2.0, 6.0$ Hz), 3.34-3.52 (4H, m), 3.52 (1H, td, $J=4.4, 7.6$ Hz), 3.74-3.81 (1H, m), 4.75-4.82 (1H, m), 5.01 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 5.43 (1H, dd, $J=8.8, 14.8$ Hz), 5.50 (1H, dd, $J=9.2, 14.8$ Hz), 5.86 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 6.12 (1H, d, $J=11.2$ Hz), 6.52 (1H, dd, $J=11.2, 15.2$ Hz); ESI-MS m/z 677 ($M+H$)⁺.

【0187】

[実施例24] (8E, 12E, 14E)-7-((4-エチルピペラジン-1-イル)カルボニル)オキシ-3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物24) の製造

【化87】



【0188】

実施例18と同様な方法で表記化合物 (無色油状物) を合成した。

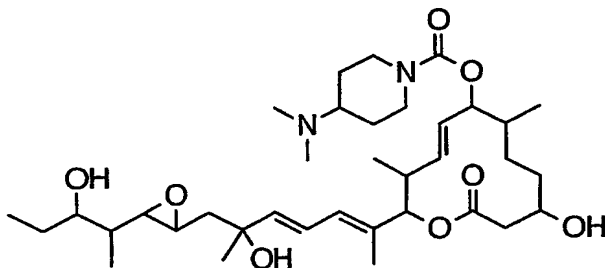
¹H-NMR Spectrum (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 0.90 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 0.94 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.00 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.11 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.19-1.70 (11H, m), 1.77 (3H, d, $J=0.8$ Hz), 1.86 (1H, dd, $J=5.6, 14.0$ Hz), 1.88-1.99 (1H, m), 2.38-2.49

(7H, m), 2.51–2.61 (2H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.4, 8.0$ Hz), 2.89 (1H, dt, $J=2.0, 6.0$ Hz), 3.40–3.57 (5H, m), 3.74–3.82 (1H, m), 4.76–4.83 (1H, m), 5.01 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 5.44 (1H, dd, $J=8.8, 15.2$ Hz), 5.51 (1H, dd, $J=9.2, 14.8$ Hz), 5.87 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 6.13 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 6.52 (1H, dd, $J=10.8, 15.2$ Hz); ESI-MS m/z 635 ($M+H$)⁺.

【0189】

【実施例25】 (8E, 12E, 14E)–3, 16, 21–トリヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–7–((4-N, N–ジメチルアミノピペリジン–1–イル)カルボニル)オキシ–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物25) の製造

【化88】



【0190】

実施例18と同様な方法で表記化合物 (無色油状物) を合成した。

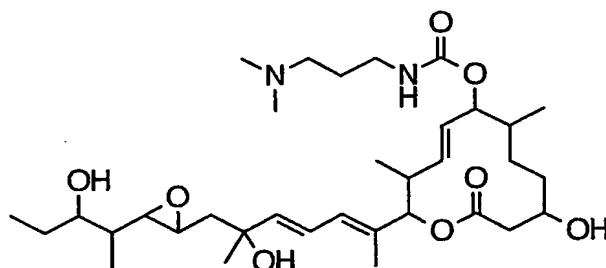
¹H-NMR Spectrum (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 0.90 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 0.94 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.00 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.19–1.70 (13H, m), 1.77 (3H, d, $J=0.8$ Hz), 1.82–1.99 (4H, m), 2.28 (6H, s), 2.32–2.46 (2H, m), 2.50–2.62 (2H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.4, 7.6$ Hz), 2.68–2.88 (2H, m), 2.89 (1

H, dt, $J=2.4, 6.0$ Hz), 3.52 (1H, td, $J=4.4, 8.0$ Hz), 3.74-3.82 (1H, m), 4.11-4.21 (2H, m), 4.75-4.82 (1H, m), 5.02 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 5.44 (1H, dd, $J=8.8, 15.2$ Hz), 5.50 (1H, dd, $J=9.2, 14.8$ Hz), 5.86 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 6.13 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 6.52 (1H, dd, $J=10.8, 15.2$ Hz); ESI-MS m/z 649 ($M+H$)⁺.

【0191】

[実施例26] (8E, 12E, 14E)-3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-N-(3-ジメチルアミノプロピル)カルバモイロキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物26) の製造

【化89】



【0192】

実施例18と同様な方法で表記化合物 (無色油状物) を合成した。

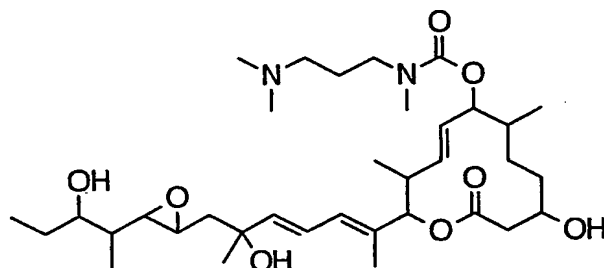
¹H-NMR Spectrum (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 0.89 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 0.94 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.00 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 1.19-1.71 (10H, m), 1.34 (3H, s), 1.77 (3H, s), 1.82-1.90 (2H, m), 2.24 (6H, s), 2.34 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 2.42 (1H, dd, $J=5.4, 14.2$ Hz), 2.50-2.60 (2H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.2, 7.8$ Hz), 2.89 (1H, dt, $J=2.2, 5.6$ Hz), 3.1

0 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.48–3.55 (1H, m), 3.72–3.82 (1H, m), 4.74 (1H, dd, $J=9.4, 9.4\text{ Hz}$), 5.02 (1H, d, $J=10.8\text{ Hz}$), 5.37–5.53 (2H, m), 5.86 (1H, d, $J=15.2\text{ Hz}$), 6.12 (1H, d, $J=10.8\text{ Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{ Hz}$); ESI-MS m/z 623 ($M+H$)⁺.

【0193】

[実施例27] (8E, 12E, 14E)–3, 16, 21–トリヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–7–N–メチル–N–(3–ジメチルアミノプロピル)カルバモイロキシ–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物27) の製造

【化90】



【0194】

実施例18と同様な方法で表記化合物 (無色油状) を合成した。

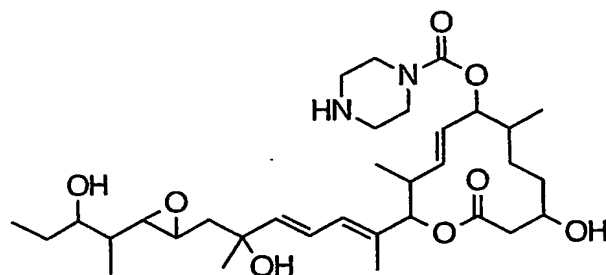
¹H-NMR Spectrum (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.01 (3H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 1.19–1.79 (10H, m), 1.34 (3H, s), 1.77 (3H, s), 1.82–1.98 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.28–2.37 (2H, m), 2.42 (1H, dd, $J=5.2, 14.0\text{ Hz}$), 2.51–2.59 (2H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.2, 7.8\text{ Hz}$), 2.83–2.94 (4H, m), 3.22–3.37 (2H, covered with CD₃OD peak), 3.48–3.55 (1H

, m), 3.74-3.82 (1H, m), 4.70-4.96 (1H, covered with CD₃OD peak), 5.02 (1H, d, J=10.8 Hz), 5.40-5.55 (2H, m), 5.86 (1H, d, J=15.6 Hz), 6.12 (1H, d, J=10.8 Hz), 6.52 (1H, dd, J=10.8, 15.2 Hz); ESI-MS m/z 637 (M+H)⁺.

【0195】

[実施例28] (8E, 12E, 14E)-3, 16, 21-トリヒドロキシー6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-((ピペラジニン-1-イル)カルボニル)オキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物28) の製造

【化91】



【0196】

実施例18と同様な方法で表記化合物 (無色油状物) を合成した。

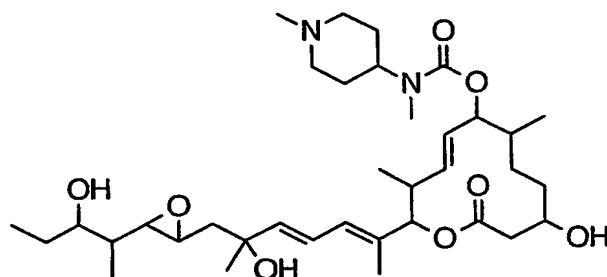
¹H-NMR Spectrum (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 0.87 (3H, d, J=7.0 Hz), 0.89 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.93 (3H, t, J=7.3 Hz), 0.99 (3H, d, J=7.2 Hz), 1.19-1.37 (3H, m), 1.33 (3H, s), 1.40-1.54 (2H, m), 1.54-1.68 (3H, m), 1.75 (3H, s), 1.82-1.98 (2H, m), 2.35-2.46 (1H, m), 2.48-2.60 (2H, m), 2.62-2.68 (1H, m), 2.68-2.80 (4H, m), 2.82-2.92 (1H, m), 3.34-3.54 (5H, m), 3.72-3.82 (1H, m), 4.74-4.92 (1H, c o

vered with CD_3OD peak), 5.01 (1H, d, $J=10.4\text{ Hz}$), 5.34–5.54 (2H, m), 5.86 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 6.12 (1H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 6.52 (1H, d, $J=11.0, 15.0\text{ Hz}$); ESI-MS m/z 607 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【0197】

【実施例29】 (8E, 12E, 14E)–3, 16, 21–トリヒドロキシー6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–7–N–メチル–N–(1–メチルピペリジニ–4–イル)カルバモイロキシー18, 19–エポキシトリコサー8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物29) の製造

【化92】



【0198】

実施例18と同様な方法で表記化合物 (無色油状物) を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 0.99 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.00–1.04 (1H, m), 1.19–1.68 (11H, m), 1.33 (3H, s), 1.77 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=5.2, 14.0\text{ Hz}$), 1.90–1.98 (1H, m), 2.04–2.16 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.42–2.60 (3H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{ Hz}$), 2.79 (3H, s), 2.84–2.98 (3H, m), 3.52 (1H, dt, $J=4.4, 8.4\text{ Hz}$), 3.72–3.80 (1H, m), 3.82–3.98 (1H, m), 4.7

6-4.92 (1H, covered with CD₃OD peak), 5.01 (1H, d, J=10.4 Hz), 5.44 (1H, dd, J=9.2, 15.2 Hz), 5.50 (1H, dd, J=9.2, 15.2 Hz), 5.86 (1H, d, J=15.2 Hz), 6.12 (1H, d, J=10.8 Hz), 6.52 (1H, dd, J=10.8, 15.2 Hz); ESI-MS m/z 649 (M+H)⁺.

【0199】

[実施例30] VEGFの転写を抑制する化合物をスクリーニングするレポーター系の構築

VEGFプロモータからの転写を反映したレポーター系を作製するため、VEGFプロモータ配列をクローニングし、分泌型アルカリホスファターゼ (PLAP) ベクターに挿入してレポーターベクターを構築した。

ヒトVEGFのプロモータ領域を得るために、ファージライブラリーからVEGFゲノムをクローニングした。VEGF cDNA (GenBank accession number:X62568)を基に、配列番号1および2に記載の配列のPCRプライマーをデザインし、PCRを行って約340 bpのフラグメントを得た。これをプローブとしてヒトゲノムファージライブラリー (human genomic library、Clontech社) をスクリーニングし、VEGF 5' フランキング領域約5.4 kbを含むpUC18-VEGFAを得た。このpUC18-VEGFAをKpn I/Nhe Iで切断し、得られた約2.3 kbのVEGFプロモーター領域を分泌型アルカリホスファターゼ(PLAP)レポーターベクター (後藤ら、Mol. Pharmacol., 49, 860-873, 1996) のマルチクローニングサイトKpn I/Nhe I間に挿入して、VEGF-PLAPベクターを構築した。

【0200】

10% ウシ胎児血清を含むダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM、SIGMA社製) で培養したU251細胞に、上記VEGF-PLAPベクターを導入し、1 mg/ml G418 (Merck社) 存在下で培養し、G418耐性の安定クローン(U251/1-8細胞)を樹立した。

U251/1-8細胞は、Minchenkoらの報告 (Cell. Mol. Biol. Res., 40, 35-39, 1994) と同様低酸素下 (2% O₂インキュベーター) でPLAPを培地中に分泌し、VEGFプロモータからの転写を反映したレポーター系であることが確認された。以下、こ

のクローンを用いて低酸素刺激で誘導されるVEGF産生を抑制する化合物のスクリーニングを行った。

【0201】

[実施例31] 6-デオキシ11107D誘導体のVEGF転写抑制活性

血清中のアルカリフォスファターゼの影響を除くため、U251/1-8細胞を充分量のPBS (Phosphate buffered saline) で2回洗浄し、65℃、20分間処理により血清中のアルカリフォスファターゼを失活させた血清を10%含むDMEM培地に希釈して 4×10^4 cells / 180 μ l ずつ96ウェルプレートに播いた。

CO₂インキュベーター (5 % CO₂) で37℃下で一晩培養した後、3倍系列で希釈した試験化合物を含む20 μ lの上記培養液を添加後、低酸素 (2% O₂) インキュベーターで18時間培養した。培養上清中のPLAP活性は、50 μ lの0.28 M Na₂CO₃-NaHCO₃緩衝液 (pH 10.0, 8.0 mM MgSO₄) に10 μ lの培養上清を添加し、最後に50 μ lのアルカリフォスファターゼ基質 (Lumi-Phos530、Lumigen Inc. 製) を添加した。1時間の反応後、PLAP活性をマイクロプレートリーダー (パーキンエルマー社) で化学発光を検出してアルカリフォスファターゼ活性を測定した。

通常酸素下でのPLAP活性を0 %、低酸素下処理したときの細胞のPLAP活性を100 %とし、PLAP活性を50 %抑制する濃度をPLAPのIC₅₀値とした。実施例に示した6-デオキシ11107D誘導体についてIC₅₀値を求め、表1に示した。6-デオキシ11107D誘導体は強いVEGF転写抑制活性を示した。

【0202】

【表1】

化合物	VEGF転写抑制活性 (IC ₅₀ : nM)
化合物18	1
化合物19	1.1
化合物20	1
化合物21	2.1
化合物22	2.4
化合物23	9.1

【0203】

[実施例32] 6-デオキシ11107D誘導体のWiDrヒト大腸癌細胞に対する増殖抑制作用

10% ウシ胎児血清、ペニシリン(100単位/ml)、ストレプトマイシン(100 μ g/ml)を含むダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM、SIGMA社製) で培養したWiDrヒト大腸癌細胞を、 2×10^3 cells/wellずつ96ウェルプレートに播いた。CO₂インキュベーターで一晩培養した後、3倍希釈系列の試験化合物を含む20 μ lの上記培養液を添加して培養した。3日後50 μ lの3.3 mg/mlのMTT溶液を加え、更に1時間培養した後、生細胞によって還元され生成したホルマザンを100 μ l DMSOで抽出して吸光度(A540/A660)を測定して、生細胞数の指標とした。

実施例に示した6-デオキシ11107D誘導体について、WiDrヒト大腸癌細胞の増殖を50%抑制する濃度 (IC₅₀値) を求め表2に示した。6-デオキシ11107D誘導体は強いWiDrヒト大腸癌細胞増殖抑制作用を示した。

【0204】

【表2】

化合物	WiDrヒト大腸癌細胞増殖抑制活性 (IC ₅₀ :nM)
化合物18	0.5
化合物19	0.3
化合物20	0.3
化合物21	0.6
化合物22	1.1
化合物23	4

【0205】

[実施例33] 6-デオキシ11107D誘導体の固形癌増殖抑制作用

6-デオキシ11107D誘導体のin vivoでの固形癌増殖抑制活性を調べるために、WiDrヒト大腸癌細胞をヌードマウスの体側皮下に移植し、腫瘍体積が100 mm³程度になった時点で各群の腫瘍体積の平均が均一になるように群分けをし、対照群10匹、11107類似体及びその誘導体投与群5匹とした。投与群には、

11107Dが40 mg/kg/day、実施例18で合成した6-デオキシ11107D誘導体(化合物18)が0.625 mg、11107Bの7位に化合物18と同じ修飾をした11107B誘導体(化合物30、式(XXI))が2.5 mgとなるように1日1回5日間静注し、対照群には媒体を投与した。5日目の腫瘍体積を測定し、投与開始前の腫瘍体積を1として相対的な腫瘍縮小活性(RTV)を求め表3に示した。6-デオキシ11107D誘導体はin vivoに11107Dより強く、更に同じ修飾をした11107B誘導体より強く、WiDrヒト大腸癌細胞に対する増殖抑制作用を示した。

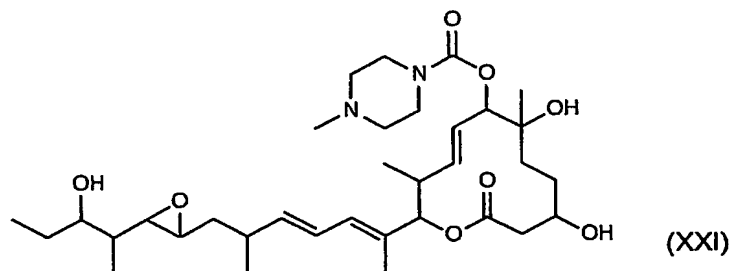
【0206】

【表3】

化合物	投与量	WiDr固形癌腫瘍縮小活性(RTV)
11107D	40mg/kg/day	0.49
6-デオキシ11107D誘導体(化合物18)	0.625mg/kg/day	0.39
11107B誘導体(化合物30)	2.5mg/kg/day	0.44

【0207】

【化93】



【0208】

〔実施例34〕 6-デオキシ11107D誘導体の水溶液中の安定性

実施例18から22で合成した6-デオキシ11107D誘導体を10~20 mMの濃度でDMSOに溶解し、これをpH 7のBritton-Robinson緩衝液で約500倍に希釈した。この溶液をサンプル溶液とし、25℃で24時間インキュベートした。

インキュベート前後のサンプル溶液を高速液体クロマトグラフィーで分析し、

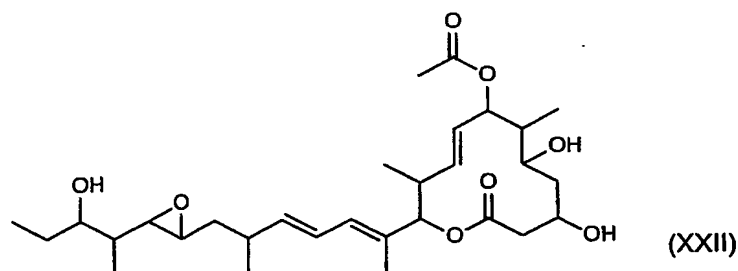
得られたクロマトグラムのパーク面積から、インキュベート後のサンプル溶液中の検体の残存率を求め、結果を表 4 に示した。

FD895が24時間後に83%まで含量が低下し、11107B、11107B誘導体(化合物30)が約60%、6位が同様に水素原子となっている式(XXII)で表される化合物(化合物31)が約70%まで含量が低下しているのに対し、6-デオキシ11107D誘導体の化合物18～22はいずれも約95～96%が残存し、6-デオキシ11107D誘導体が水溶液中で安定であることが示された。

【表 4】

化合物	24時間後の残存率(%)
FD895	83.0%
11107B	57.4%
化合物30	55.6%
化合物31	69.8%
化合物18	94.9%
化合物19	95.5%
化合物20	95.6%
化合物21	94.8%
化合物22	95.4%

【化 9 4】



【0 2 0 9】

【発明の効果】

本発明で、ストレプトミセス属の発酵産物の誘導体より、水溶液中でも安定で固形癌にも有効な抗癌剤が見出された。

【 0 2 1 0 】

【配列表】

<110> メルシャン株式会社

<110> エーザイ株式会社

<120> 新規生理活性物質

<130> 102EZ002

<160> 2

<170> PatentIn Ver. 2.0

<210> 1

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<400> 1

atgaactttc tgctgtcttg ggtgcattgg

30

<210> 2

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<400> 2

ctggccttgg tgaggtttgt accgcataa

29

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 微生物の発酵産物より、in vivoで有効で、しかも固形腫瘍に対しても効果が期待できる化合物を見出す。

【解決手段】 血管新生を抑制する化合物、特に低酸素状態でのVEGF産生を抑制する化合物が固形腫瘍にも有効なのではないかと考え、微生物の発酵産物より低酸素下のVEGF産生を抑制して血管内皮細胞の増殖を抑制し、in vivoで固形腫瘍の増殖を抑制し、更に水溶液中でも安定な新規な生理活性物質 6-デオキシ 11107 誘導体を見出した。

【選択図】 なし

【書類名】 手続補正書
【提出日】 平成15年 7月24日
【あて先】 特許庁長官 殿
【事件の表示】
【出願番号】 特願2002-224105
【補正をする者】
【識別番号】 000001915
【氏名又は名称】 メルシャン株式会社
【補正をする者】
【識別番号】 000000217
【氏名又は名称】 エーザイ株式会社
【代理人】
【識別番号】 100087642
【弁理士】
【氏名又は名称】 古谷 聡
【電話番号】 03(3663)7808
【手続補正1】
【補正対象書類名】 特許願
【補正対象項目名】 発明者
【補正方法】 変更
【補正の内容】
【発明者】
【住所又は居所】 茨城県土浦市桜ヶ丘町39-13
【氏名】 小竹 良彦
【発明者】
【住所又は居所】 茨城県つくば市松代1-14-10 クレスト松代B202号
【氏名】 新島 淳
【発明者】
【住所又は居所】 茨城県つくば市松代2-25-3 アバンサール403号
【氏名】 福田 吉男
【発明者】
【住所又は居所】 茨城県つくば市松代5-2-35
【氏名】 永井 光雄
【発明者】
【住所又は居所】 茨城県つくば市稲荷前9-7-410
【氏名】 カナダ レジナ ミキエ
【発明者】
【住所又は居所】 静岡県磐田市中泉1797-111
【氏名】 竹田 晋
【発明者】
【住所又は居所】 静岡県磐田市中泉1797 ひかりハイツ332
【氏名】 中島 崇
【発明者】
【住所又は居所】 静岡県磐田市中泉1797-326
【氏名】 吉田 政史
【発明者】
【住所又は居所】 静岡県磐田市国府台118-1 コスモス102
【氏名】 土田 外志夫
【発明者】
【住所又は居所】 静岡県磐田市国府台118-1 206

【氏名】
【その他】

鮫島 朋宏

本件出願に当たり、真の発明者を十分に精査・確認しなかった。
その後、本件出願の真の発明者を、発明および特許出願に関与した関係者間で再確認したところ、別紙宣誓書に記載の通り、小竹良彦他9名と決定された。尚、竹田晋、中島崇、吉田政史、土田外志夫および鮫島朋宏の住所は、別紙宣誓書に記載のものが正しいので、併せて訂正する。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-224105
受付番号	50301219738
書類名	手続補正書
担当官	笹川 友子 9482
作成日	平成 15 年 9 月 1 日

<認定情報・付加情報>

【補正をする者】

【識別番号】

000001915

【住所又は居所】

東京都中央区京橋 1 丁目 5 番 8 号

【氏名又は名称】

メルシャン株式会社

【補正をする者】

【識別番号】

000000217

【住所又は居所】

東京都文京区小石川 4 丁目 6 番 10 号

【氏名又は名称】

エーザイ株式会社

【代理人】

申請人

【識別番号】

100087642

【住所又は居所】

東京都中央区日本橋浜町 2 丁目 17 番 8 号 浜町
花長ビル 6 階

【氏名又は名称】

古谷 聡

【書類名】 手続補足書
【提出日】 平成15年 7月24日
【あて先】 特許庁長官 殿
【事件の表示】
 【出願番号】 特願2002-224105
【補足をする者】
 【識別番号】 000001915
 【氏名又は名称】 メルシャン株式会社
【補足をする者】
 【識別番号】 000000217
 【氏名又は名称】 エーザイ株式会社
【代理人】
 【識別番号】 100087642
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 古谷 聡
 【電話番号】 03(3663)7808
【補足対象書類名】 平成15年7月24日付手続補正書
【補足の内容】 宣誓書
【提出物件の目録】
 【物件名】 宣誓書 1

【物件名】

宣誓書

【添付書類】

2  01/7

宣誓書

平成15年7月 24 日


下記の出願について、私ども、小竹良彦、新島淳、福田吉男、永井光雄、カナダレジナ ミキエ、竹田晋、中島崇、吉田政史、土田外志夫および鮫島朋宏が真の発明者であり、水井佳治、岩田正夫、上仲俊光および石原比呂之は発明者でないことをここに宣誓します。

尚、竹田晋、中島崇、吉田政史、土田外志夫および鮫島朋宏の住所は、願書に記載した住所から下記に変更されています。


記

1. 出願番号 特願2002-224105
2. 発明の名称 新規生理活性物質


発明者

住所(居所) 茨城県土浦市桜ヶ丘町39-13
氏名 小竹 良彦 


発明者

住所(居所) 茨城県つくば市松代1-14-10
クレスト松代B202号
氏名 新島 淳 


発明者

住所(居所) 茨城県つくば市松代2-25-3
アパンサール403号
氏名 福田 吉男 

発明者

住所(居所) 茨城県つくば市松代5-2-35
氏名 永井 光雄 

発明者

住所(居所) 茨城県つくば市稲荷前9-7-410
氏名 カナダ レジナ ミキエ 

2

発明者

住所(居所) 静岡県磐田市中泉1797-111
氏名 竹田 晋 (竹田)

発明者

住所(居所) 静岡県磐田市中泉1797
ひかりハイツ332
氏名 中島 崇 (中島)

発明者

住所(居所) 静岡県磐田市中泉1797-326
氏名 吉田 政史 (吉田)

発明者

住所(居所) 静岡県磐田市国府台118-1
コスモス102
氏名 土田 外志夫 (土田)

発明者

住所(居所) 静岡県磐田市国府台118-1 206
氏名 鮫島 朋宏 (鮫島)

住所(居所) 茨城県つくば市二の宮4-5-74
氏名 水井 佳治 (水井)

住所(居所) 茨城県つくば市梅園2-12-17-203
氏名 岩田 正夫 (岩田)

住所(居所) 茨城県牛久市栄町2-7-1
栄マンション203
氏名 上仲 俊光 (上仲)

住所(居所) 茨城県つくば市吾妻3-19-1
パークヒルつくば吾妻3棟204
氏名 石原 比呂之 (石原)

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2002-224105
受付番号	20301390017
書類名	手続補足書
担当官	笹川 友子 9482
作成日	平成15年 9月 1日

<認定情報・付加情報>

【補足をする者】

【識別番号】	000001915
【住所又は居所】	東京都中央区京橋1丁目5番8号
【氏名又は名称】	メルシャン株式会社

【補足をする者】

【識別番号】	000000217
【住所又は居所】	東京都文京区小石川4丁目6番10号
【氏名又は名称】	エーザイ株式会社

【代理人】

申請人

【識別番号】	100087642
【住所又は居所】	東京都中央区日本橋浜町2丁目17番8号 浜町 花長ビル6階
【氏名又は名称】	古谷 聡

【提出された物件の記事】

【提出物件名】	宣誓書 1
---------	-------

特願 2 0 0 2 - 2 2 4 1 0 5

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 1 9 1 5]

1 . 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 8 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区京橋 1 丁目 5 番 8 号

氏 名

メルシャン株式会社

特願 2 0 0 2 - 2 2 4 1 0 5

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 0 2 1 7]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 9 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都文京区小石川 4 丁目 6 番 1 0 号

氏 名

エーザイ株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.